

Aus dem Radiologiezentrum der Philipps-Universität  
in Marburg  
Betriebseinheit: "Theoretische und experimentelle  
Radiologie"

---

TUMORTHEORIEN AUS DER SICHT DER  
CHARAKTERISTIKA DER CARCINOGENESE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von —

JOACHIM KRAMER

aus Höchst/Nidder

Marburg 1976



Aus dem Radiologiezentrum der Philipps-Universität  
in Marburg  
Betriebseinheit: "Theoretische und experimentelle  
Radiologie"

---

TUMORTHEORIEN AUS DER SICHT DER  
CHARAKTERISTIKA DER CARCINOGENESE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

JOACHIM KRAMER

aus Höchst/Nidder

Marburg 1976



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der  
Universität Marburg am ...26. März 1976.....

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan : Prof. Dr.med. H. Oepen.....

Referent : Doz. Dr. rer.nat. F.A. Popp.....

Coreferent : Dr. B. Schulze.....

## A. Allgemeiner Teil

### a.) Hypothesen der Krebsentstehung (Definitionen)

- 1.) Virushypothese
- 2.) Genetische Regulationshypothese
- 3.) Immunhypothese
- 4.) Mutationshypothese

### b.) Historische Entwicklung des Problems "Carcinogenese" (in chronologisch geordneten Stichworten)

#### I. Virushypothese

1. Allgemeine Mechanismen der Virus-Infektion
  - 1.1. Wechselwirkung mit den Zellbestandteilen
    - 1.1.1. Membran
    - 1.1.2. Nucleinsäuren
  - 1.2. Folgen für die Zelle
2. Onkogene Viren
  - 2.1. Übersicht
  - 2.2. Hypothesen

#### II. Genetische Regulationshypothese

1. Jacob-Monod
2. Allgemeine Regulationshypothese
  - 2.1. Pitot-Heidelberger
  - 2.2. Bush-Theorie
  - 2.3. Chalone und Deletionshypothese  
(I und  $h_2$  Proteine)

### III. Immunhypothese

1. Allgemeine Grundlagen
2. Immunhypothese
- 2.1. Tumorimmunologische Gesichtspunkte
- 2.2. Wichtigste experimentelle Fakten

### IV. Mutationshypothese

1. Allgemeine Grundlagen
2. Mutationshypothese
3. Untersuchungen an Tumorzell-DNA (Chromosomen)
4. Auswirkungen von Mutationen und Repair-Mechanismen

## B. Spezieller Teil

- I. Resonanztransfer als Ursache der Wachstumsregulation erklärt die Resonanzhypothese der Karzinogenese
- II. Charakteristika der Karzinogenese (in Stichworten)
- III. Tumorthorien aus der Sicht der Charakteristika
  1. Die Dosisabhängigkeit ist additiv und irreversibel
    - 1.1. Iball Index
    - 1.2. Berenblum-Experiment
    - 1.3. Virustheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'
    - 1.4. Gen. Regulationstheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'
    - 1.5. Immuntheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'
    - 1.6. Mutationstheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'
    - 1.7. Charakteristika der 'Dosisabhängigkeit'
    - 1.8. Resonanztransfer unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'
  2. Krebs braucht Zeit
    - 2.1. Initialphase-Promotion-Proliferationsphase
      - 2.1.1. Virustheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit
      - 2.1.2. Gen. Regulationstheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit
      - 2.1.3. Immuntheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit
      - 2.1.4. Mutationstheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit

- 2.2. Repair und Carcinogenese
- 2.3. Virustheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'
- 2.4. Gen. Regulationstheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'
- 2.5. Immuntheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'
- 2.6. Mutationstheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'
- 2.7. Resonanztransfer im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'
3. Die Carcinogenese braucht Zellteilungen
4. Die Schädigung wird an Tochterzellen weitergegeben
  - 4.1. Literatur
  - 4.2. Kritische Betrachtung der Tumortheorien im Hinblick auf die Vererblichkeit des Schadens
5. Die Kanzerogenese wird durch Faktoren beeinflußt, die selbst nicht kanzerogen wirken
  - 5.1. Art und Stamm
    - 5.1.1. Literatur
    - 5.1.2. Virustheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'
    - 5.1.3. Gen. Regulationstheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'
    - 5.1.4. Immuntheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'
    - 5.1.5. Mutationstheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'
    - 5.1.6. Resonanztransfer aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'

5.2. Geschlecht

5.2.1. Literatur

5.2.2. Chromosomenabhängigkeit

5.2.3. Hormonabhängigkeit

5.3. Alter

5.4. Nahrung und Ernährungszustand

5.5. Chemische und physikalische Agentien

C. Literaturverzeichnis



## A. Allgemeiner Teil

### a.) Hypothesen der Krebsentstehung

#### 1.) Virushypothese :

Krebs entsteht allgemein durch Viren, die latent in der Zelle vorhanden sind.

#### 2.) Genetische Regulationshypothese :

Krebs entsteht durch Inaktivierung von Suppressoren, die im Jacob-Monodschen Regulationsmechanismus für die Produktion von Wachstumsenzymen verantwortlich sind.

#### 3.) Immunhypothese :

Krebs ist permanent vorhanden und kommt zum Ausbruch durch Schädigung des Immunabwehrsystems.

#### 4.) Mutationshypothese :

Krebs entsteht durch eine spezifische Mutation in der DNA.

b.) Historische Entwicklung des Problems "Carcinogenese"

|                       |                              |                                                                                                     |
|-----------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1775                  | Pott                         | Schornsteinfegerkrebs                                                                               |
| 1820                  | Paris                        | Krebs in Fabriken bei Bearbeitung arsenhaltiger Mineralien                                          |
| ca.1900               |                              | Krebs in der neu aufkommen-<br>den Farbstoffindustrie und<br>Teerkrebs                              |
| 1915                  | Jamagiwa<br>und<br>Ischikawa | künstlich induzierter Krebs<br>bei Auftragen von Teer auf<br>die Innenseite von Kaninchen-<br>ohren |
| 1933                  | Cook                         | karzinogene Wirkung von<br>3,4-Benzpyren wird erkannt                                               |
| 1939                  | Iball                        | Index zur Beschreibung der<br>karzinogenen Wirksamkeit                                              |
| 1947                  | Berenblum                    | Krotonöl als Cocarzinogen                                                                           |
| 1955                  | Pullman u.<br>Pullman        | K-L-Region-Hypothese                                                                                |
| 1960<br>und<br>später | Miller u.<br>Miller          | Proximate und ultimate<br>karzinogene Bedeutung der<br>Metabolisierung                              |
| heute                 |                              | unübersehbare Fülle von<br>Fakten                                                                   |

## I. Virushypothese :

### 1. Allgemeine Mechanismen der Virusinfektion

- ' Viren werden ausschließlich intrazellulär reproduziert, deshalb muß man eine extra- und eine intrazelluläre Phase unterscheiden, wobei die extrazelluläre Phase eine Ruhephase darstellt. Dieses Virion (extrazelluläres Viruspartikel) ist identisch mit dem eigentlichen Virus.' 53.)
- ' Jedes Virion besitzt eine artspezifische Struktur. Es besteht aus einem Nucleinsäurekern im Zentrum, der Nucleoid genannt wird und aus einem Nucleinsäuretyp besteht (RNA oder DNA), und einem Proteinmantel, den man Kapsid nennt und der sowohl eine Schutzfunktion ausübt, als auch die Aufnahme des Nucleoids durch die Wirtszelle vermittelt. Außerdem ist er für den Ablauf immunologischer Mechanismen verantwortlich, da er als spezifisches Antigen wirkt.' 53.)
- " Der Infektionszyklus läßt sich in mehrere Phasen aufgliedern; der Adsorption der Virusteilchen an die Zelle folgen die Penetration durch die Zellmembran und Freisetzung der genetischen Information. Wenn die schützende Proteinhülle von der Virusnucleinsäure abgestreift ist, gibt das Virusteilchen innerhalb der Zelle seine morphologische Identität auf. Es befindet sich in

der "Eklipse". Während dieser Phase laufen die Transkriptions- und Translationsschritte ab, die zu einer Anhäufung von Virusbausteinen in der Zelle führen. Daraufhin folgen die Virusreifung und die Ausschleusung einer neuen Generation infektiöser Virusteilchen. " 43.)

- " Tierische Viren werden in morphologisch intaktem Zustand in die Zelle aufgenommen. Die Zellmembran umschließt das außen adsorbierte Virusteilchen, während sich die äußere Membran der Zelle wieder schließt. " 43.)
- " Wenn sich die Wände der Vakuole auflösen, beginnt auch die Desintegration der eingeschlossenen Viruspartikel. Beim Uncoating-Vorgang wird der Schritt der Kapsidauflösung von der infizierten Zelle durchgeführt. Im zweiten Schritt wird die Virus-DNA freigesetzt und kann nunmehr von der DNAse zu säurelöslichen Bruchstücken degradiert werden. " 43.)
- ' Diese Sensibilisierung der Virus-DNA gegenüber der DNAse-Einwirkung läßt sich experimentell dazu verwenden, das Ausmaß und die Geschwindigkeit des Uncoating zu bestimmen. Wie man bei Pockenviren fand, beginnt die Transkription der Virus-DNA bereits im Core-Stadium, wenn lediglich die äußere Hülle, jedoch nicht das innere Hüllprotein um die Virus-DNA entfernt worden ist, mit der Synthese von Virus-messenger-RNA.

Manche DNA-Viren führen die dazu benötigte DNA abhängige RNA-Polymerase mit sich.' 21.)

- " Studiert man den Verlauf des Uncoating mit radioaktiv markiertem Simian-Virus (SV 40), so stellt man fest, daß im Verlauf eines Tages (der Virusvermehrungszyklus dauert nicht länger als 2 Tage) nur bei 20% der in die Zelle eingedrungenen Viren die Virus-DNA freigesetzt wird. Diese Beobachtung zeigt die Ineffizienz der Virusinfektion, denn nur bei freigesetzter Virus-DNA ist es möglich, einen infektiösen Zyklus einzuleiten. Die im Virusgenom gespeicherte genetische Information wird sequentiell abgelesen, und diese Ablesung ist einer besonderen Steuerung unterworfen. So fand man bei SV-40 eine besondere Ablesereihenfolge, wobei in der frühen Phase des Infektionszyklus nur 1/4 des Virusgenoms in Form von messenger-RNA kopiert wird. Die Transkription der "frühen" m-RNA geschieht von der in die Zelle eingedrungenen Virus-DNA noch bevor sich die DNA repliziert hat. Erst nach dem Einsetzen der Virus-DNA-Vermehrung wird außer der "frühen" m-RNA auch "späte" m-RNA transkribiert." 42.)

### 1.1. Wechselwirkung mit den Zellbestandteilen

"Die Nucleinsäure stellt das Genom dar und enthält die gesamte genetische Information, die für die Synthese des kompletten Virions benötigt wird. Es steht heute außer Zweifel, daß reine Nucleinsäure nicht nur infektiös ist, sondern auch die Reproduktion kompletter neuer Virionen (incl. Kapsid) zu lenken vermag." 53.)

"Die verschiedenen Komponenten, die später wieder zum reifen Virion gehören, werden unabhängig voneinander von der Wirtszelle einzeln frisch gebildet. Schließlich vereinigen sich die Bestandteile zu neuen vollständigen Viren. Die Zahl neu gebildeter Viren beträgt pro Zelle 100 - 10000 je nach Virus und nach Zelltyp." 53.)

"Dadurch daß die Wirtszelle veranlaßt wurde, fremde Nucleinsäuren und Proteine aufzubauen, wird sie in den meisten Fällen geschädigt und geht zugrunde. Es ist die Zellschädigung, hervorgerufen durch die Virusproduktion, welche für das pathogenetische Geschehen bei Virusinfektionen bzw. Viruskrankheiten verantwortlich ist. Virusinfektionen verursachen dementsprechend degenerative und wenigstens primär nicht entzündliche Prozesse." 53.)

### 1.1.1. Membran

'Auf den Zellmembranen Virus-transformierter Zellen finden Antigene, die bei normalen Zellen fehlen.' 27.)

'Diese Antigene sind je nach transformierendem Virus verschieden, sie sind virusspezifisch.' 48.) (S-Antigene = surface antigens)

"Diese Antigene sind für die Abstoßung transplan-  
tierter Virustumoren verantwortlich. Die  
Lokalisierung dieser Transplantationsantigene  
auf den Zellmembranen ist gut gesichert :

- 1.) Ganz allgemein nimmt man an, daß Trans-  
plantationsantigene auf den Zelloberflächen  
sitzen. Nur dann ist eine unmittelbare Re-  
aktion zwischen transplan-  
tierter Zelle und  
abwehrender Immunzelle (Lymphocyt)  
möglich.
- 2.) Immunreaktionen lassen sich statt mit in-  
takten virustransformierten Tumorzellen  
auch mit sogenannten Zellschatten (ghosts)  
auslösen. Diese Schatten sind die Hüllen  
von in hypotonischer Salzlösung geplatzen  
Zellen, die aber die Oberflächeneigenschaf-  
ten der ursprünglichen Zelle weitgehend be-  
wahrt haben.

Antigene Substanzen des Viruspartikels selbst (Proteinuntereinheiten) sind wiederum nicht mit dem S-Antigen identisch. Die S-Antigene werden von der transformierten Zelle auf Anweisung des Virus produziert. Verschiedene Zellrasen produzieren das gleiche Antigen, wenn sie vom gleichen Virus transformiert wurden." 48.)

' Es stellte sich jedoch später heraus, daß viele zelleigene Antigene auf Tumorzellen nicht tumorspezifisch sind.' 27.)

#### 1.1.2. Nucleinsäuren

" Nicht nur hereditäre Eigenschaften einer Zelle sind wichtig, sondern auch der physiologische Zustand beeinflußt die Entscheidungen zwischen Transformation und Produktion. Virustransformationen gelingen beispielsweise wesentlich besser mit wachsenden, sich teilenden Zellen, als mit ruhenden, sogenannten stationären Zellen. Die Virus-DNA kann sich offensichtlich leichter in die Zell-DNA einfädeln, wenn diese sich gerade verdoppelt." 48.)

" In einer einzelnen produktiven Zelle können mehrere tausend Viruspartikel produziert werden; die transformierten Zellen dagegen scheinen überhaupt kein Virus zu enthalten (maskierte Viren)." 48.)

" Auch in virustransformierten Zellen finden sich Antigene, ebenso wie auf den Zellmembranen, die in normalen Zellen fehlen. Diese Antigene sind je nach transformierendem Virus verschieden, also virusspezifisch. Sie wurden im Zellkern entdeckt und man hat sie T-Antigene (Tumor-Antigene) genannt. Das T-Antigen ist kein Bestandteil des Virus, und neuere Untersuchungen haben ergeben, daß nicht alle virus-induzierten Tumorzellen T-Antigen enthalten." 48.)

' Transformierte Zellen produzieren virusspezifische messenger-RNA. Der Nachweis dieser speziellen m-RNA gelingt mit der sogenannten DNA-RNA-Hybridisierungstechnik. Diese neue Spur weist unmittelbar auf die Virus-DNA hin, Die Existenz viraler DNA in transformierten Zellen wurde auch direkt experimentell bewiesen. Der Beweis, daß zumindest Teile der Virus-DNA in der transformierten Zelle existieren, wurde wiederum mit der "Paarungstechnik" komplementärer DNA und RNA erbracht.' 48.)

" Dulbecco stellte SV-40-m-RNA künstlich her und diese synthetische Virus-m-RNA bindet sich nun an die DNA einer mit Tumorigenen transformierten Zelle, nicht aber an die DNA aus normalen Zellen. Daraus folgt, daß Virus-DNA dauernd in der transformierten Zelle an-

wesend ist." 48.)

" Eine grobe Abschätzung ergab, daß etwa 10 - 50 Virus-DNA-Exemplare pro Zelle vorliegen. Alle Kopien sind im Zellkern lokalisiert. Wenn man die Beobachtung hinzunimmt, daß die Transformation besser gelingt, wenn in den Zellen gerade DNA-Synthese abläuft, dann kann man zu der Anschauung kommen, daß die Virus-DNA in die DNA der Wirtszelle eingebaut wird. Bei jeder Zellteilung teilt sich die Virus-DNA mit." 48.)

" Die Gene eines Virus verschlüsseln Enzyme und Proteine; Enzyme, die zusätzlich zu den Enzymen der Wirtszelle für die Virusvermehrung sorgen, Proteine, die den Stoffwechsel der Zelle umsteuern und schließlich Proteine, die die Eigenschaften der Zellmembranen verändern." 48.)

" Ein Einzelstrang Polyoma -DNA enthält etwa 5000 Basen, wie man aus dem Molekulargewicht der intakten DNA berechnen kann. Da 3 Nucleotide eine bestimmte Aminosäure festlegen, kann die gesamte DNA eines Polyoma- oder SV-40-Virus etwa 1700 Aminosäuren verschlüsseln. Um die Aminosäuren des Hüllproteins zusammenzusetzen, wird etwa 1/4 benötigt. Der Rest würde ausreichen, um für etwa 4 - 8 kleinere Proteinmoleküle die Baupläne zu liefern. Die maximale Zahl genetischer Faktoren, die ein Polyoma-

Virus in eine Zelle einbringen kann, wäre demnach kaum größer als 5 - 10 .'' 48.)

## 1.2. Folgen für die Zelle

- ' Transformation und Zellschädigung können nebeneinander ablaufen, so daß ein und dasselbe Virus sowohl eine produktive als auch eine oncogene Infektion auslösen kann, was mit embryonalen Mäusezellen bewiesen werden konnte.' 48.)
- " RNA-Tumoviren können sich im Gegensatz zu DNA-Tumoviren in infizierten Zellen vermehren, ohne die Wirtszelle abzutöten. Mehr noch, Zellen, die durch RNA-Tumoviren transformiert wurden, können immer noch Viren produzieren. Zu diesen Viren gehören zum Beispiel das Rous-Sarkom-Virus (RSV) und die Leukoseviren." 48.)
- " Auch bei Tumorzellen, die durch RNA-Tumoviren induziert wurden, sind die Zellmembranen verändert, und auch hier wurden Transplantationsantigene entdeckt. RNA-Tumoviren können also Normalzellen ebenso "verfremden" wie DNA-Tumoviren." 48.)
- " RNA-Tumoviren konstruieren eine spezifische DNA nach der Basensequenz ihrer RNA, was man durch die Entdeckung einer DNA-Polymerase in RNA-Tumoviren beweisen konnte. Damit erklärt sich,
- 1.) daß Zellen, die durch RNA-Tumoviren transformiert werden, auch transformiert

bleiben, die Transformation wird vererbt;

2.) daß zur Einleitung der Transformation nach der Virusinfektion DNA-Synthese stattfinden muß." 48.)

## 2. Oncogene Viren

'Die experimentelle Krebsforschung kennt eine ganze Reihe von Vorschriften, wie man Tumoren erzeugen kann, und in diesem Sinn gibt es für den Tumorstammiologen genaue Angaben, mit welchen Viren bei welchen Tieren Tumoren induziert werden können.' 48.)

'Von der Treffsicherheit und Geschwindigkeit der Geschwulstbildung her empfehlen sich die Tumorstammi-viren als eigentliche Krebsursache.' 48.)

"Im allgemeinen wird eine Virusätiologie des Tumors angenommen, wenn es experimentell gelingt, mit zellfreien Tumorstammiextraten neue Tumoren zu erzeugen.

(Payton Rous war es 1910 zum ersten Mal gelungen, ein spontanes Hühnersarkom zellfrei zu übertragen.) Dabei sind wie bei der ätiologischen Beweisführung von Infektionskrankheiten die "Kochschen Regeln" zu beachten." 53.)

"Robert Koch hatte gefordert, daß die Ursache einer infektiösen Krankheit erst dann erkannt ist, wenn eine ganze Reihe von Voraussetzungen erfüllt sind :

a.) Der Microorganismus muß in jedem einzelnen Krankheitsfall nachgewiesen werden.  
Mikroskop und Agarplatte sind die wichtigsten Werkzeuge.

b.) Das "erregende Agens" muß in Reinkultur zu züchten sein.

c.) Diese Reinkulturen müssen bei geeigneten Tieren diese Krankheit erzeugen können.

d.) Auch aus dem neu erkrankten Tier muß sich das "Agens" isolieren lassen. Die Weiterzucht muß möglich sein." 48.)

" Tumurviren können die strengen gesellschaftlichen Regeln einer Gewebekultur außer Kraft setzen. Bei der Infektion eines Zellrasens mit oncogenem Virus entstehen unregelmäßige Zellhaufen ("piling up" und "criss cross"), die aus Tumorzellen bestehen (sog. Transformation)." 48.)

" Woran kann man die transformierte Zelle erkennen ?

1.) Erhöhte Wachstumsgeschwindigkeit

2.) Die Zellen lassen sich unbegrenzt in Gewebekulturen passagieren ("Dauerstamm")

3.) Verlust der Kontakthemmung (criss cross)

4.) Auftreten virusspezifischer Antigene

5.) Tumorbildung in immunverträglichen Tieren." 48.)

2.1. Übersicht

Klassifikation tierpathogener Viren aus 48.)

| HELIX                                                                                                |                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| RNA                                                                                                  | DNA                                    |
| mit Hülle                                                                                            |                                        |
| Influenza<br><u>Mäuseleukämie</u><br><u>Bittner</u><br><u>Geflügelleukämie</u><br><u>Rous-Sarkom</u> | Myxom<br>Pocken<br><u>Shope-Fibrom</u> |

| KUBISCH                          |           |                                                                                                                           |
|----------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RNA                              | DNA       |                                                                                                                           |
|                                  | mit Hülle | ohne Hülle                                                                                                                |
| Enteroviren<br>Reoviren<br>Polio | Herpes    | Adenoviren<br><u>Polyoma</u><br><u>Shope-Papillom</u><br><u>SV-40</u><br><u>Adeno 12</u><br><u>Warzen</u><br>(menschlich) |

## 2.2. Hypothesen

" Engagierte Fürsprecher der Virustheorie vertreten schon lange die Meinung, daß in oncogenen Viren die eigentliche Krebsursache zu sehen ist und behaupten :

"Man kann eigentlich kaum annehmen, daß Prozesse, die schließlich zu den gleichen Veränderungen einer Zelle führen (nämlich zu einer autonomen Zelle), im einen Fall durch eine Veränderung des genetischen Materials der Zelle selber hervorgerufen werden, im anderen Fall aber durch zusätzliches Genmaterial, das die Zelle (durch ein Virus) von außen erhält." (Zilber)

Das bedeutet, daß oncogene Viren die eigentliche Krebsursache darstellen, und daß man alle anderen krebsauslösenden Reize als virusaktivierende Faktoren ansieht (Beweise stehen noch aus)." 48.)

" In Analogie zur Infektion von Bakterien mit temperierten Phagen darf angenommen werden, daß Viren nicht sofort zu Tumorbildung führen müssen, sondern daß sich auch hier die Virusnucleinsäure dem Genom der Zelle integrieren kann, mit diesem vererbt wird und erst später - z.B. nach äußerem Reiz (Bestrahlung) - eine sichtbare Veränderung der Zelle herbeizuführen vermag." 53.)

" Dementsprechend besteht die Möglichkeit, daß "Proviren" enthaltendes genetisches Material von einer Wirtsgeneration zur anderen übergeht und

erst in einer späteren Generation Tumoren auslöst." 53.)

" In den in Gewebekulturen gezüchteten Zellen des Burkitt-Tumors konnte elektronenmikroskopisch ein herpesartiges Virus nachgewiesen werden (Epstein et al., 1964). Auffallend ist, daß sowohl in den Burkitt-Tumorzellen wie in Leukämiezellen nur wenige und meist nur unvollständig ausgereifte Viruspartikel nachweisbar waren. Es wird vermutet, daß in den Tumorzellen das Virusgenom vorhanden ist, dieses Genom aber nur unter besonderen Bedingungen die notwendigen Proteinbausteine zur weiteren Zusammensetzung bzw. Ausreifung zum infektiösen Virion liefern bzw. veranlassen kann. Diese Vorstellung einer in den Chromosomen der Tumorzellen fest verankerten Virus-DNA konnten Zur Hausen und Schulte-Holthausen (1970) bestätigen, die das persistierende Epstein-Barr-Virusgenom auch in denjenigen Burkitt-Tumorzellen nachweisen konnten, die in Gewebekultur keine Virusproduktion zeigten. Für die Tumorigenese sprechen weiterhin die hohen Antikörpertiter gegen dieses Virus bei allen Patienten mit Burkitt-Lymphom (Gunvén et al., 1970). Zur Entstehung des Burkitt-Tumors sind aber wahrscheinlich zwei Faktoren notwendig, die Immunitätslage des Wirtes und das überall auf der Welt verbreitete und mit Menschen frühzeitig ein parasitäres Verhältnis eingehende Epstein-Barr-Virus. Der Tumor wäre dann

eine außergewöhnliche Reaktion auf ein sehr gewöhnliches Virus, welches meist inapparent bei allen infizierten Menschen zur stillen Feiung führt. In den USA weisen im Alter von 7 Jahren bereits 80% der Kinder Serum-Antikörper gegen das Epstein-Barr-Virus auf (Porter et al., 1969)" 26.)

## II. Genetische Regulationshypothese

### 1. Jacob-Monod

'Jacob und Monod haben in einer einheitlichen Art genetische und regulatorische Vorgänge der Zellaktivität zu erklären versucht. Dieses Schema basiert hauptsächlich auf Experimenten, die an Microorganismen gemacht wurden, aber es bietet sich an, dieses Schema bei der Erklärung einiger Aspekte der Carcinogenese anzuwenden, was Pitot und Heidelberger versuchten.' 8.)

'Jacob und Monod haben zwei Hauptregulationskreise für die Erklärung der Syntheseregulation in lebenden Zellen vorgeschlagen.'

a.) Induktionskreis

INDUKTIONSKREIS

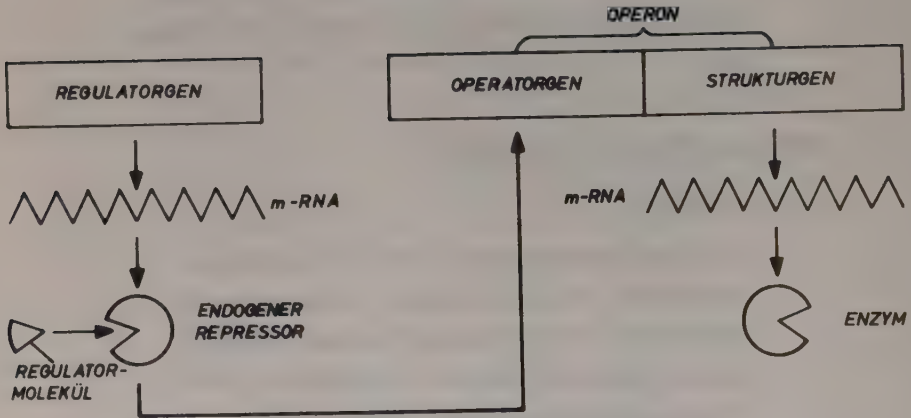


ABB.: A. 11. 1. a.)

Induktionskreis nach dem Jacob-Monod-Modell  
aus 8.)

- ' Die DNA besteht aus einem Doppelstrang, und zahlreiche Gene sind bei der Synthese eines bestimmten Enzyms beteiligt : man unterscheidet dabei zwischen Regulator-, Operator- und Strukturgenen. Ein Operon stellt eine Einheit dar und besteht aus einem Operator- und aus einem Strukturgen. Das Strukturgen besitzt eine strukturelle Information für ein bestimmtes Enzym.

Das Operatorgen hat die Aufgabe, die Bildungsrate der messenger-RNA des Strukturgens zu kontrollieren. Das Regulatorgen produziert seine eigene messenger-RNA, die das Programm für die Synthese eines endogenen Repressors trägt, das heißt eines Moleküls, vielleicht ein anderes Enzym, das den Operator blockiert. Ebenso kann die Aktivität eines Enzyms durch einen allosterischen Effekt gehemmt werden. Diese Art der Hemmung findet immer dann statt, wenn ein Molekül, das gewöhnlich ein Regulatormolekül ist, sich mit dem Enzym so verbindet, daß es die katalytischen Eigenschaften des Enzyms verändert.' 8.)

' Der Regulationskreis wird verständlich, wenn man annimmt, daß das Regulatormolekül mit dem Repressor kombiniert werden kann, um dessen Aktivität zu hemmen. Beim Eindringen des Regulatormoleküls in die Zelle wird der Repressor inaktiviert und deshalb der Operator frei, der dann seinerseits mit dem Strukturgen wechselwirkt und die Produktion des Enzyms anregt. Wenn das Regulatormolekül das Substrat des Enzyms ist, erklärt der Regulationskreis, wie das Substrat eines Enzyms dessen Produktion induziert.' 8.)

b.) Repressionskreis

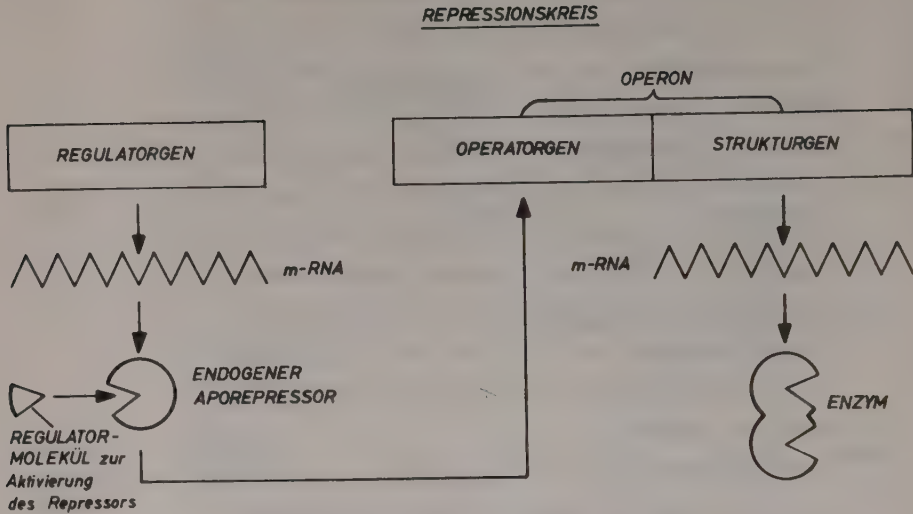


ABB.: A. II. 1. b)

Repressionskreis nach dem Jacob-Monod-Modell aus 8.)

’ Im zweiten Fall nimmt man an, daß der Repressor, der vom Regulatorgen produziert wird, inaktiv ist. Erst die Verbindung eines Regulatormoleküls mit dem Repressor führt zur Bildung eines aktiven Produktes, das am Operatorgen die Synthese über die Induktion am Strukturgen stoppen kann. Wenn das Regulatormolekül ein Metabolit ist, der durch die Aktivität des Enzyms aus dem Substrat entsteht, versteht man, wie die Produktion des Metaboliten die Syntheserate des korrespondierenden Enzyms senkt.’ 8.)

2. Allgemeine Regulationshypothese

Damit eine normale Zelle zu einer Tumorzelle wird, bedarf es eines Reizes. Dieser Reiz kann von außen an den Organismus herangetragen werden, vom Organismus ausgehen oder aus der Zelle selbst kommen. Dieser "auslösende Faktor" hat eine Störung des biochemischen Gleichgewichts zur Folge, was z.B. an der fehlenden Wachstumskontrolle sichtbar wird. Beides führt zu einer Transformation der Zelle, die über eine Rückkoppelung wieder ein "auslösender Faktor" sein kann (z.B. Mangel an Chalone).

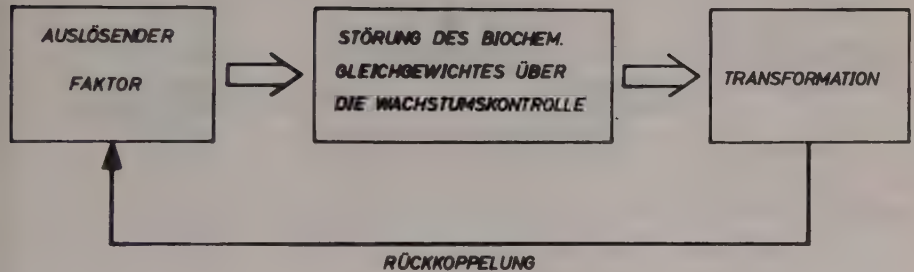


ABB.: A. II. 2. a.)

Schematische Darstellung d. allgem. Regulationshypothese

## 2.1. Pitot und Heidelberg

Pitot und Heidelberg haben die beiden Kreise von Jacob und Monod zusammengefaßt in einem theoretischen Modell, das eine spekulative Interpretation eines möglichen ersten Schrittes der chemischen Karzinogenese gibt.

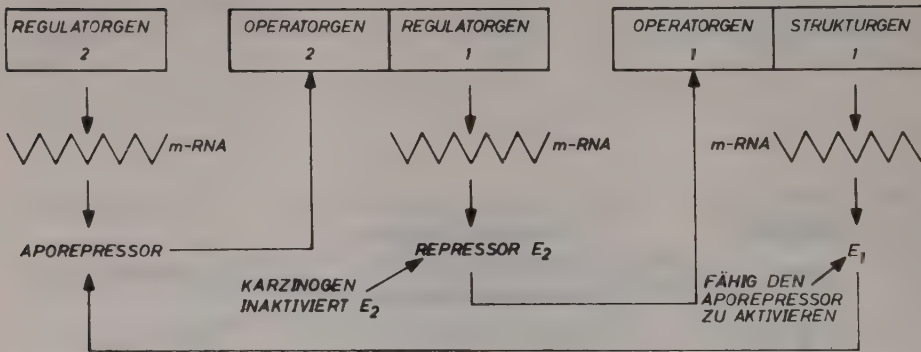


ABB. A. 11 2. b.)

Zusammenfassung des Induktionskreises und des Repressionskreises nach Pitot und Heidelberg aus 8.)

In diesem Modell werden zwei Operatoren angenommen, der erste arbeitet in einem Induktionskreis, und der zweite steht mit einem Repressionskreis in Verbindung. Der Metabolit, der von dem Enzym  $E_1$  des ersten Kreises produziert wird, wird als Regulatormolekül des zweiten Kreises angenommen. Der Repressor des ersten Kreises ist das Enzym  $E_2$ , das vom zweiten Kreis produziert wird. Von dem Carcinogen nimmt man an, daß es das Regulatormolekül ist, das diesen Repressor inaktiviert. Deshalb kann der erste Kreis sein Enzym  $E_1$  produzieren, wenn das Carcinogen in der Zelle erscheint. Dieses Enzym induziert dann seinerseits die Synthese des Regulatormoleküls von Kreis zwei. Dieses Molekül kann dann kombiniert werden mit dem inaktiven Aporepressor dieses Kreises, um den aktiven Repressor zu bilden. Die Synthese des Enzyms  $E_2$ , das mit Kreis zwei in Verbindung steht, ist gestoppt, weshalb nun kein Repressor für den ersten Kreis mehr produziert wird. Schließlich wird die Produktion von  $E_1$  völlig freigegeben und die Synthese von  $E_2$  ist völlig aufgehoben. Wenn man nun annimmt, daß das Enzym  $E_2$  in die Wachstumskontrolle integriert ist, ist es verständlich, wie es für das Carcinogen möglich ist, derartig stark in die Wachstumsrate einzugreifen.<sup>8.)</sup>

## 2.2. Bush-Theorie

" In einer vereinfachten Form kann man die Bush-Theorie wie folgt zusammenfassen :

- a.) Ein spezieller Teil der DNA ist verantwortlich für die Carcinogenese; diese Fraktion nennt man "cancer DNA".
- b.) Cancer-DNA in normalen Zellen ist mit einem Suppressorprotein verknüpft, das in der Lage ist, den Teil der DNA abzublocken.
- c.) Im Initialstadium hat man eine Kombination von Carcinogen, cancer-DNA und Suppressorprotein.
- d.) Im Promotionsstadium löst sich das Suppressorprotein aus dem Suppressor-Carcinogen-Komplex.
- e.) Während des Accelerationsstadiums ist die nun freie cancer-DNA in der Lage, die Formation einer cancer-RNA zu produzieren.  
Diese cancer-RNA induziert nun ihrerseits die Synthese eines Acceleratorproteins. Durch eine Kombination mit der cancer-DNA beschleunigt dieses Protein die Produktion von cancer-RNA.'  
8.)

## 2.3. Chalone und Deletionshypothese

( I und h<sub>2</sub> Proteine)

'E.C. Miller entdeckte, daß 3,4-Benzpyren an Proteine der Maushaut und carcinogene Azofarbstoffe an Leberproteine gebunden werden. Ordnet man die Azofarbstoffe nach ihrer carcinogenen Aktivität, so ergibt sich genau die gleiche Reihe wie für die Proteinbindung. Abell und Heidelberger

führten diese Untersuchung mit radioaktiv markierten Kohlenwasserstoffen weiter. Sie trennten die löslichen Proteine der Maushaut in der Elektrophorese, und bei dieser Trennung entdeckten sie, daß die carcinogenen Kohlenwasserstoffe ganz bevorzugt an eine leicht basische Proteinfraktion gebunden werden, während eine nicht carcinogene Vergleichsverbindung über alle Fraktionen verschmiert wurde.' 48.)

" Bei der Trennung der Leberproteine mit Hilfe der Zonelektrophorese fand man, daß sich ein Unterschied zwischen einem normalen Elektropherogramm und einem Elektropherogramm einer mit carcinogenem Azofarbstoff gefütterten Rattenleber im Bereich der  $h_2$  Proteine nachweisen ließ. In dem Bereich, in dem diese Proteine eluiert werden, erschien auch der Azofarbstoff, und man zog daraus den Schluß, daß die Aminoazofarbstoffe bevorzugt mit h-Proteinen reagieren. Alle anderen Proteinfraktionen enthielten entweder gar keinen Farbstoff oder sehr viel weniger." 48.)

" Nach dem Prinzip der negativen Rückkoppelung hat P. Weiß ein Modell entwickelt, das die Leberregeneration beschreibt. Die einzelnen Zellen eines Gewebes produzieren einen Hemmstoff, der die Zellteilung eben dieser Zellen blockiert. Leberparenchymzellen produzieren Hemmstoffe für Leberparenchymzellen." 48.)

" Viele Zellen hemmen stark, wenige nur wenig.

Mit dieser Vorstellung läßt sich verstehen, wieso bei der Leberregeneration

a.) zunächst die Zellteilungen zunehmen und

b.) warum es nach beendeter Regeneration wieder zum Abbruch des Wachstums kommt.

Diese "kybernetische Theorie" der Leberregeneration sagt die Existanz diffusibler Hemmfaktoren voraus, die sich zwischen den Leberzellen, vielleicht aber im Kreislaufsystem des Gesamtorganismus befinden." 48.)

" Aus Hautzellen lassen sich hautspezifische Hemmsubstanzen isolieren und charakterisieren ("epidermales Chalon"). Es gelingt auch in vitro mit solchen Präparaten Mitosen in der Epidermis zu hemmen, allerdings nur bei gleichzeitiger Anwesenheit der sogenannten Stresshormone Adrenalin und Hydrocortison (Bullough). Bullough hat daher Chalone als gewebsspezifische Hemmsubstanzen, die Adrenalin und Hydrocortison als Co-Inhibitoren benötigen, definiert.

Die Chalontheorie liefert Modelle für eine Tumorzelle :

a.) Verlust von Chalonen

b.) Verlust der Reaktionsfähigkeit gegenüber Chalonen

Beides führt zu neoplastischem Wachstum.

Tumorzellen, die lediglich über zu wenig Chalone verfügen, aber noch intakte Rezeptoren besitzen, müßten durch Chalone gehemmt werden.

Tatsächlich wurden solche chalonabhängigen Tumorsysteme entdeckt (VX-Tumor des Kaninchens, Chloroleukämie, Melanome ?) . Klinisch "Interessante" Tumoren, wie primär durch Kohlenwasserstoffe induzierte Hautcarcinome oder auch ein transplantierbares Lungencarcinom waren gegenüber epidermalem Chalon resistent." 48.)

' Zwei Experimente stützen die Chalontheorie :

a.) Zwei Ratten lassen sich zu siamesischen

Zwillingen operativ zusammenkoppeln, wobei auch ihre Blutgefäßsysteme zusammenwachsen (Parabiose). Entfernt man dann einem dieser Zwillinge einen Teil der Leber, so wird bei beiden Tieren in der Leber eine Erhöhung der Mitosezahl beobachtet. Der gemeinsame Blutkreislauf vermittelt Informationen über den Zustand der operierten Leber auch hinüber in das nicht operierte Tier.

b.) In einem ähnlichen Experiment wurde einer Ratte ein zusätzliches Leberstückchen an eine "ungewöhnliche" Stelle transplantiert. Dieser Ratte entfernte man dann einen Teil der normalen Leber und auch hier wieder reagierten beide Lebergewebe, Restleber und transplantiertes Gewebestück, auf die Hepatektomie mit einer Mitosewelle. ' 48.)

### Die Deletionstheorie

' Die Deletionstheorie ist eine der ältesten Tumorthorien. Sie war ursprünglich für den Fall der Aminoazofarbstoffe konzipiert, aber das Hauptphänomen auf dem sie basiert, wurde auch für ' alternate ' Kohlenwasserstoffe beobachtet. Der Ausgangspunkt ist die Bildung von proteingebundenen Derivaten der alternierenden Kohlenwasserstoffe in Versuchstieren. Der zweite wichtige Gesichtspunkt ist die Korrelation, die zwischen der Proteinbindungsfähigkeit und dem carcinogenen Index der Kohlenwasserstoffe beobachtet wurde, wenn man sich auf die sogenannten I Proteine beschränkte.

Die Deletionstheorie nimmt nun an, daß die I Proteine eine Schlüsselrolle in der Antwort der Zelle auf ihre internen Wachstumskontrollmechanismen und die externe Wachstumskontrolle, die vom Rest des Organismus ausgeübt wird, innehaben. Durch die Bindung dieses Proteins mit Kohlenwasserstoffen soll nun die weitere Synthese des Proteins reduziert werden. Deshalb würden dann Zellen der Tochtergeneration keine, oder nur eine geringe Menge der I Proteine besitzen, sie wären damit Tumorzellen. Als Stütze der Theorie gilt, daß Heidelberger und Abell in Tumoren, die durch Methylcholanthren induziert wurden, wesentlich weniger I Proteine nachgewiesen haben, als in gesundem Gewebe.' (8.)

### III. Immunhypothese

#### 1. Allgemeine Grundlagen

' Der Begriff der Immunität entspricht immer einem individuell erworbenen Zustand mit spezifischer Auswirkung. Unter Immunität im klinischen Sinne versteht man eine individuell erworbene spezifische Widerstandsfähigkeit oder Unempfindlichkeit gegenüber Krankheitserregern, deren Stoffwechselprodukten (Toxinen), gegen artfremde tierische und pflanzliche Stoffe sowie gegen Substanzen bestimmter chemischer Konstitution überhaupt. Die Immunität beruht auf der Bildung spezifischer Antikörper. Antikörper sind Substanzen, die im Serum und den Körpersäften eines Menschen auftreten als Antwort auf den Reiz, den die parenterale Einführung eines Antigens in die Gewebe ausübt, und die mit dem Antigen, dem sie ihre Entstehung verdanken, in spezifischer Weise reagieren. Alle Antikörper sind Proteine. Sie finden sich im Serum vor allem in den Gammaglobulin- und Beta-2-Globulin-Fractionen. Antikörper sind modifizierte Serumglobuline=Immunglobuline, Ig. Von besonderer Bedeutung sind zwei Hauptklassen von Immunglobulinen :

- a.) Ig M (Makroglobuline) mit einem Molekulargewicht von 900 000 und 5 oder mehr Bindungsstellen.
- b.) Ig G (Gammaglobuline) mit einem Molekulargewicht von 10 000 und 2 Bindungsstellen.'
- 53.) 19.) 47.) 20.)

" Antikörper sind chemisch nicht in allen Teilen identisch. Sie müssen aufgefaßt werden als nicht homogene Gruppe verwandter Proteine. Alle Antikörper aber werden gebildet als Antwort (Reaktion) auf den Reiz, den ein Antigen im Gewebe hervorruft."

53.) (20.)

" Antigene sind Substanzen, die dem tierischen Organismus in geeigneter Weise einverleibt, die Bildung von Antikörpern hervorrufen, mit denen sie dann spezifisch reagieren." 53.)

" Jedes Antigen verfügt über zwei Wirkungskomponenten, das Immunisierungsvermögen (Stimulierung zur Antikörperbildung) sowie das Bindungsvermögen mit dem auf das Antigen abgestimmten Antikörper. Antigene sind immer körperfremde hochmolekulare Stoffe mit einem Molekulargewicht über 10 000.

Neben dem Begriff Antigen, auch Immunogen genannt, gibt es den Begriff Hapten. Haptene, im allgemeinen niedermolekulare Substanzen, können allein nicht antigen, d.h. antikörperstimulierend wirken. Sie können nur Immunreaktionen auslösen, wenn sie sich an bestimmte hochmolekulare Träger gekoppelt haben. Haptene, an Träger gebunden, bewirken Antikörperbildung gegen ihre eigene Spezifität, und ein Hapten allein (ohne Träger) vermag mit dem spezifischen Antikörper zu reagieren." 53.)

" Artfremde Proteine wirken fast immer als Antigene, Polysaccharide können Antigen- oder Haptencharakter haben, Lipide sind häufig Haptene." 53.)

' Zellen, die imstande sind Antikörper zu produzieren, werden als "immunologisch kompetente Zellen" bezeichnet. Es sind in erster Linie Zellen des lymphatischen Systems. Es ist bekannt, daß eine Zelle nur einen Typ Antikörper bilden kann, und daß vermehrte Antikörperproduktion mit einer Vermehrung der immunologisch kompetenten Zellen verbunden ist.' 53.) 9.)

' Man unterscheidet bei Menschen zweierlei lymphatisches Gewebe : eines, das für die humorale und ein anderes, das für die zelluläre Immunität verantwortlich ist.' 53.)

' Bei der zellulären Immunität sitzen die Antikörper an der Oberfläche der Lymphozyten. Deren Zentrale ist der Thymus, deswegen heißen sie auch thymusabhängige oder T-Lymphozyten. Sie sind neben der Allergie vom verzögerten Typ für die immunologische Erinnerung verantwortlich, einschließlich ihrer aggressiven Funktion bei der Abstoßung von Transplantaten.' 53.) 47.)

' Treten im Serum spezifische Antikörper auf, spricht man von humoraler Immunität. Diese humoralen Antikörper werden in erster Linie von Plasmazellen synthetisiert und sezerniert.' 53.)

' Immunität steht in enger Beziehung zu einigen fundamentalen Problemen :

- a.) Der Mechanismus, wie Moleküle sich gegenseitig erkennen können,
- b.) die Art, in der Gene in höheren Organismen sich äußern,

c.) der Ursprung der verschiedenartigen Krankheiten, Krebs eingeschlossen.

Antikörper unterscheiden Antigene durch Unterschiede in der äußeren Form. Die Anzahl der Antikörper, die ein einzelnes Individuum herstellen kann, ist sehr groß. Ein Organismus ist auch in der Lage, gegen ein synthetisches Hapten Antikörper zu bilden.

"Selektive Immunität" besagt, daß der Körper die gesamte Information zur Bildung jedes seiner Antikörper in sich trägt, bevor er mit dem Antigen in Kontakt kommt. Die Zellen des Antikörper bildenden Systems tragen alle Informationen zur Bildung von Antikörpern in sich. Das Antigen induziert nicht die Bildung eines Antikörpers in einer beliebigen Zelle des Immunsystems, sondern sucht sich die Zelle, die ihren Antikörper produziert, um dann durch vermehrte Zellteilung eine große Anzahl von Antikörpern bilden zu können, denn jede Zelle produziert nur eine ganz bestimmte Antikörperart. Ein Antigen, das in den Körperkreislauf gerät, versucht sich an verschiedene Antikörper anzulagern und bindet einen Antikörper mehr oder weniger gut; daraufhin teilt sich die Zelle, die für die Synthese des Antikörpers zuständig ist. Die Tochterzellen stellen Kopien der Antikörper her und geben sie dann in das Blut ab.' 9.) 20.)

' Bei einem Antikörper kann man 3 verschiedene Molekülabschnitte unterscheiden, wovon zwei antigenbindende Eigenschaften haben. Verschiedene Antikörper unterscheiden sich nur in der Aminosäuresequenz der variablen Regionen, die zur Bindung mit Antigen in der

Lage sind. Man nimmt weiter an, daß die zur Bildung der Antikörper nötige DNA in einem Strang vorliegt, was bei der Entdifferenzierung der Zelle eine Mutation mit DNA-Brüchen und Umlagerung von Teilen der DNA voraussetzt. Außerdem hat man festgestellt, daß Antikörper, die mit Antigen beladen sind, eine andere Form haben, das heißt dichter im Molekül zusammenrücken, was dann mit einer Änderung der Aktivität von den variablen Enden auf die Strukturanteile der Mitte verbunden sein soll, die dann ihrerseits die folgenden Veränderungen in der Zelle induzieren sollen, wie die vermehrte Antikörperbildung im Zusammenhang mit vermehrter Zellteilung und Zellreifung.' 9.)

## 2. Immunhypothese

Krebs ist permanent vorhanden und kommt zum Ausbruch durch Schädigung des Immun-Abwehrsystems.

' Ein Carcinogen könnte eine Doppelfunktion ausüben :

- a.) es sorgt für die Transformation normaler Zellen in Tumorzellen,
- b.) auf der anderen Seite erhöht es die Überlebenschancen dieser Tumorzelle durch eine Schädigung der Immunabwehr (Immunsuppression).

Auch eine weitere Möglichkeit ist denkbar.

Gäbe es in einem lebenden Organismus von Anfang an potentielle Tumorzellen, die sich deswegen nicht auswirken, weil das Immunsystem sie zerstört, dann wäre der immunsuppressive Effekt der Carcinogene ihr eigentlicher Wirkungsmechanismus.' 48.)

' Die eigentliche Aufgabe des Immunsystems liegt nach Burnet in der Kontrolle des inneren Gleichgewichtes aller Zellen im Gesamtorganismus. Eine spezielle Funktion dieses Aufgabenbereiches betrifft die Eliminierung von Tumorzellen.' 48.)

" Ohne zusätzliche Hilfsmittel gelingen Transplantationen nur, wenn Spender und Empfänger eineiige Zwillinge sind. Die Abstoßung von Transplantaten zwischen nicht-erbgleichen Tieren ist sehr gründlich untersucht worden. Die für die Gewebeunverträglichkeit (Histo-Incompatibilität) verantwortlichen Gene konnten analysiert werden. Diese Gene steuern die Produktion von Substanzen, die antigen wirksam sind und tragen daher den Namen Histo(in)compatibilitätsantigene." 48.)

' Nach der Vorstellung der "clonal selection theory" besitzt ein sehr junges Tier eine große Anzahl immun-kompetenter Zellen. Von allen Zellen, die Antikörper bilden können, reagieren zunächst die Zellen, die gegen körpereigene Substanzen Antikörper produzieren, mit diesen Substanzen, werden aber dadurch in irgendeiner Weise sensibilisiert und können danach ausgeschaltet werden. Übrig bleiben alle anderen Immunzellen, die später mit körperfremden Substanzen in Reaktion treten können.' 48.)

' Nimmt man an, daß das Immunsystem eines höheren Organismus wirklich eine Rolle spielt, um das Gleichgewicht innerhalb einzelner Organe und Zellgruppen aufrecht zu erhalten, dann könnte es auch im Zentrum einer körpereigenen Tumorabwehr stehen : es wäre

gegen alle Zellen gerichtet, die als artfremd erkannt würden. Dies bedeutet, daß auch alle Tumorzellen, die im Laufe der Lebenszeit eines Organismus neu entstanden sind, vom Immunsystem automatisch als fremd registriert werden müßten.' 48.)

## 2.1. Tumorimmunologische Gesichtspunkte

" Daß Tumorzellen und normale Zellen gemeinsame Transplantationsantigene haben, überrascht nicht, da es unwahrscheinlich ist, daß neoplastische Zellen Oberflächenstrukturen auf ihren Membranen tragen, die sich grundsätzlich von jenen der gesunden Zellen unterscheiden, von denen sie abstammen." 19.)

" Obwohl die weitaus meisten der antigenen Komponenten von Tumorzellen jenen der normalen Wirtszelle qualitativ gleichen, ist doch deutlich geworden, daß viele experimentelle und einige spontane Tumoren tatsächlich Antigendifferenzen gegenüber den Wirtszellen aufweisen." 19.)

a.) "Gewissen Tumoren und präcancerösen Geweben fehlen Antigene, die für das entsprechende normale Gewebe charakteristisch sind (z.B. Mucopolysaccharid-Antigene der schleimsezernierenden Zellen bei Krebsen des Kolons).

Diese am besten untersuchten Antigene haben Beziehung zu den spezialisierten Funktionen der Zellen, und ihr Verlust ist vermutlich eine Folge der Entdifferenzierung.

Dagegen wurde ein Verlust von normalen Transplantations-Antigenen erstaunlicherweise nicht gefunden." 19.)

b.) "In einigen experimentellen Tumoren bei Ratten und in menschlichen Carcinomen des Magen-Darm-Traktes wurden Antigene entdeckt, die im entsprechenden normalen Gewebe des Wirtsorganismus fehlen, aber im embryonalen Gewebe derselben Spezies vorhanden sind. Diese Antigene stellen vermutlich die Produkte von Genen dar, die in ausgereiften Zellen gewöhnlich unterdrückt werden. Viele virusinduzierte Tumoren und andere durch chemische Carcinogene hervorgerufene Tumoren besitzen neue Antigene, die in keinem Entwicklungsstadium des gesunden Wirtes nachzuweisen sind." 19.)

" Nach sehr vielen Einzeluntersuchungen stellte sich immer mehr heraus : Die antigene Individualität der einzelnen Tumoren ist charakteristisch für chemisch induzierte Tumoren. Man bezeichnet die Tiere, auf denen nach einer geeigneten Vorimmunisierung keine (syngen) Tumortransplantate mehr angingen als "immun". Diese Bezeichnung unterstellt, daß das Immunsystem der Tiere wirklich für den Schutz verantwortlich war. Allein die hohe Spezifität der Reaktion macht das Immunsystem verdächtig : Tumor A immunisiert nur gegen sich selbst, nicht aber gegen andere Tumoren. Gerade diese strenge Auswahl aber ist für immunologische Reaktionen charakteristisch." 48.)

" Tumorspezifische Antigene sind weit verbreitet. Allerdings ist in vielen Fällen die durch Tumoren hervorrufbare Abstoßungsreaktion nur schwach.

Bei zahlreichen Spontantumoren könnte bisher sogar überhaupt noch keine Antigenität nachgewiesen werden." 48.)

'Werden Tiere mit abgetöteten Tumorzellen immunisiert, so verringern sich im allgemeinen die Angehrten eines Tumortransplantates.

Gelegentlich tritt aber gerade der umgekehrte Effekt ein : der Tumor wächst schneller, wenn das Tier mit Tumormaterial vorimmunisiert wurde.' 48.)

"Dieses "Enhancement" scheint auf einem anderen Mechanismus zu beruhen, als die Erzeugung einer Tumormunität. Tiere, die gegen Tumoren vorimmunisiert wurden, haben Lymphocyten, die gegen die Tumorzellen aktiv sind. Tiere, die "enhanced" wurden, haben lösliche Antikörper, die ebenfalls gegen die Tumorzellen gerichtet sind. Sehr klar kommen die Unterschiede heraus, wenn man Tumorzellen einmal mit Lymphocyten, das andere Mal mit Antikörpern eines immunisierten Tieres in vitro inkubiert : im einen Fall (nach der Behandlung mit Lymphocyten) werden die Tumorzellen abgetötet, und sie wachsen im Tier nicht an; im anderen Fall (nach der Antikörperbehandlung) wachsen die Tumorzellen sogar beschleunigt. Will man das Phänomen des Enhancement erklären, so kann man davon ausgehen, daß die löslichen Antikörper die antigenen Strukturen der Tumorzellen besetzen. Danach sind zwei Konsequenzen möglich :

- a.) Die belegten Tumorzellen können keine weiteren Immunreaktionen auslösen, die zur Erzeugung aktiver Lymphocyten geführt hätten.
- b.) Die belegten Tumorzellen können von Lymphocyten nicht mehr angegriffen werden, da ja gerade die für Lymphocyten wichtigen Erkennungsbezirke auf der Zelloberfläche abgedeckt und dadurch unzugänglich wurden.

In beiden Fällen ist die normale Reaktion immuner Lymphocyten gegen Tumorzellen behindert; die Überwachung der Tumorzellen ist dadurch gestört, der Tumor kann ungehinderter wachsen." 48.)

## 2.2. Wichtigste experimentelle Fakten

' Eine wesentliche Entdeckung der letzten Jahre ist das Vorhandensein von zellulären Antigenen in oder auf Tumorzellen, die von DNA oder RNA oncogener Viren transformiert worden sind. Später stellte sich jedoch heraus, daß viele nicht tumorspezifisch sind.

Es gibt viele Klassen neuer virusinduzierter zellulärer Antigene, die entweder durch Transplantationsversuche oder durch klassische serologische Methoden bestimmt werden können.' 27.)

" 1953 gelang Foley der Nachweis, daß auch gegen erbgleiche Impftumoren in erbgleichen Empfängertieren Abwehrmechanismen mobilisiert werden. Seine Experimente wurden 1957 von Prehn und Main bestätigt und erweitert. Diese Autoren induzierten zunächst ein Fibrosarkom in einer Inzucht-

maus durch Implantation von Methylcholanthren. Nachdem dieser Primärtumor herangewachsen war, transplantierten sie Teile dieses Tumors in eine Anzahl weiterer Tiere des gleichen Inzuchtstammes. Es entwickelten sich Tochtergeschwülste, die dann entfernt wurden, wonach man dann die "geheilten" Tiere ein zweites Mal mit dem gleichen Tumor beimpfte. Aber dieses Mal wuchsen die Tumoren nicht wieder an. Während des Wachstums des ersten Tumortransplantates waren offensichtlich Abwehrmechanismen in Gang gekommen, die dann das zweite Transplantat abwehrten." 48.)

" Die Existenz tumorspezifischer Antigene ist nicht auf Methylcholanthren beschränkt. Ganz ähnliche Ergebnisse wurden mit Sarkomen erhalten, die mit anderen carcinogenen Kohlenwasserstoffen induziert worden waren. Bei den Prozessen, die schließlich zur Abstoßung eines transplantierten Tumors führen, spielen Lymphocyten sicher eine Schlüsselrolle. Auch ohne die Vermittlung löslicher Antikörper können Lymphocyten spezifisch Tumorzellen inaktivieren. Direkter Kontakt zwischen immunem Lymphocyt und Tumor-Zielzelle scheint erforderlich und ausreichend." 48.)

" Die Frage nun, ob eine Zelle für einen Organismus "fremd" ist oder "nicht fremd", läßt sich durch ein Transplantationsexperiment beantworten. Wächst das Transplantat an, so war es nicht fremd, wird es dagegen abgestoßen, dann war es als fremd erkannt worden. Der Empfänger-Zwilling erkennt

den Tumor in genau dem gleichen Maß als fremd, wie der ursprünglich tumortragende Zwilling.

Der Experimentator bedient sich bei der Übertragung eines Tumors auf einen erbgleichen vorimmunisierten Zwilling zweier Kunstgriffe :

- a.) Er heizt die Immunreaktion des Empfängers vor der Tumorimplantation an (Vorimpfen).
- b.) Er hält die Zellzahl so niedrig, daß das vorimmunisierte Tier eine Chance hat, mit den Tumorzellen fertig zu werden." 48.)

" Das gleiche Carcinogen kann Tumoren mit durchaus verschieden starker Antigenität erzeugen.

"Frühe" Tumoren sind stärker antigen als "späte", wobei "früh" eine kurze Latenzperiode, "spät" eine lange Latenzperiode bedeutet." 48.)

" In Tierexperimenten hat es sich gezeigt, daß Antilymphocytenserum die Entstehung von Tumoren beschleunigt oder die Bildung von Metastasen erleichtert. Diese Experimente sind ein recht eindeutiger Hinweis darauf, daß Immunvorgänge für die Entstehung eines Tumors wichtig sind." 48.)

" Schon vor 25 Jahren zeigte Haddow, daß es eine deutliche Parallele gibt zwischen der carcinogenen Aktivität einer Substanz und ihrer cytotoxischen Wirkung. In den meisten Fällen traf es zu, daß gute Carcinogene auch sehr stark toxisch für Zellen waren. In der Zwischenzeit fand man, daß cytotoxische Substanzen sehr häufig auch das Immunsystem blockieren. Eine ganze Anzahl der

heute in der Transplantationschirurgie verwendeten Immunblocker sind Weiterentwicklungen von Medikamenten, die ursprünglich als cytotoxische Substanzen in der Tumorthherapie eingesetzt worden waren. Es war danach zu erwarten, daß cytotoxische Carcinogene das Immunsystem beeinträchtigen. Tatsächlich wurde dann auch eine weitgehende Parallelität zwischen carcinogener und immunosuppressiver Aktivität ermittelt." 48.)

- ' Allgemein nimmt man jetzt an, daß die wichtigste an der Abstoßung von Transplantaten beteiligte immunologische Reaktion diejenige ist, die die Überempfindlichkeit vom verzögerten Typ zur Folge hat. ('Von einer verzögerten Reaktion spricht man, wenn nach 48 - 72 Stunden nach einem Kontakt mit dem Antigen ein Maximum der entzündlichen Reaktion erreicht wird, während sonst nur 5 - 6 Stunden dazu benötigt werden.' 53.) ) Wahrscheinlich betrachtet man diese Reaktion am besten als zellvermittelte Immunität, bei der sensibilisierte Lymphocyten auf unbekannte Weise dazu imstande sind, lebende fremde Zellen zu zerstören. Nach dem biologischen Sinn dieser Reaktion braucht man dann nicht lange zu suchen. Die fremden Zellen, auf die es vom Standpunkt des Erhaltungswertes aus ankommt, sind natürlich nicht die durch chirurgische Eingriffe eingeschleppten, sondern fehlentwickelte autochthone Zellen (potentielle Tumor-

zellen eingeschlossen), die als Ergebnis einer somatischen Mutation, einer Virusinfektion oder unter dem Einfluß mutagener Chemikalien entstanden sind.' 48.) 53.). 19.)

#### IV. Mutationshypothese

##### 1. Allgemeine Grundlagen

- "Eine plötzlich eintretende, anhaltende Abänderung eines genetisch bedingten Merkmals nennt man Mutation." 22.)
- ' Wenn Chromosomenabschnitte ihre Stellung vertauschen oder sich um  $180^\circ$  drehen, nennt man diesen Vorgang Inversion, was immer mit einer Veränderung der Reihenfolge der Gene und der Basensequenz der DNA einhergeht.' 22.) 46.)
- ' Zerbrechen zwei nicht homologe Chromosomen zur gleichen Zeit, so spricht man dann von einer Translokation, wenn die Fragmente ausgetauscht werden.' 22.)
- "Obgleich man alle Veränderungen des Erbmateriels Mutationen genannt hat, entspricht es mehr dem jetzigen Sprachgebrauch, diese Bezeichnung auf Veränderungen einer kurzen Region eines Chromosoms zu beschränken. Diese wurden früher Punktmutationen genannt, doch wurde inzwischen klar, daß diese "Punkte" sehr verschieden lang sein können, beginnend bei einem ganzen "Cistron" (ein Chromosomenstück, das einem funktionellen Gen entspricht) mit vielleicht Hunderten von DNA-Seitenketten bis zu Veränderungen, Verdoppelungen oder Verlusten einer einzigen Stickstoffbase. Die letzteren sind gemäß unseren jetzigen Vorstellungen die kleinstmöglichen und ein Basenpaar, vielleicht sogar nur eine Base, entspricht somit dem "Muton" (kurze Unterabschnitte die Ein-

heiten der Mutation) und möglicherweise auch der kleinsten Einheit für die Rekombination dem "Recon". " 22.)

" Unabhängig von dem Ausmaß einer Mutation produziert das veränderte Gen fortan Gene dieser neuen Art. Mutationen können auch in Körperzellen vorkommen, d.h. in Geweben, die nichts mit der Fortpflanzung zu tun haben, man nennt diese Erbänderungen somatische Mutationen." 22.)

" Die Chromosomen sind vorwiegend aus langen polymerisierten Kettenmolekülen, den Nucleinsäuren oder Polynucleotiden aufgebaut, die wiederum aus sehr vielen Elementareinheiten, den Nucleotiden bestehen, deren Zahl in Viren zwischen 6000 und 7000 liegt und in den höheren Lebewesen bis zu  $4 \times 10^9$  beträgt. Jedes Nucleotid ist ein Komplex aus drei Komponenten, einem Zucker, einem Phosphorsäureradikal und einer Stickstoffbase." 22.)

" Mutationen innerhalb eines Cistrons können dessen Aktivität auf verschiedene Weise und in einem unterschiedlichen Grad verändern. Es ist zur Zeit noch unbekannt, welches die physikalischen Ursachen der spontanen Mutation in der Natur sind, doch kann man die Mutationsrate auf künstliche Weise außerordentlich vergrößern. Augenblicklich stehen hierfür folgende Möglichkeiten zur Verfügung :

Bestrahlung mit a.) ionisierenden Strahlen,  
b.) UV-Licht, lang dauernde hohe Temperatur, plötzlicher starker Temperaturwechsel sowie die Behandlung mit einer ständig wachsenden Zahl

chemischer Substanzen." 22.)

' Die durch chemische Agenzien erzeugten Mutationen sind unberechenbar in Bezug auf die biologische Bedeutung des betroffenen Cistrons, obwohl sich die relativen Häufigkeiten der in einer Art erzeugten verschiedenen Mutationen je nach Art der Mutagene unterscheiden. Man hat bessere Resultate auf chemischem Gebiet erhalten, als man die Vorgänge an einzelnen Mutons innerhalb des Cistrons bei Bakteriophagen untersucht hat. Wenn sich teilende Phagen eines bestimmten Stammes mit salpetriger Säure, 5-Bromuracil, 2-Aminopurin, Alkalien oder Hitze behandelt werden, ist die Häufigkeit einer Anzahl so produzierter Micromutanten innerhalb eines Cistrons des Phagen ganz unterschiedlich und spezifisch und auch verschieden von der Häufigkeit spontaner Mutationen.' 22.)

" Jedes dieser Mutagene greift verschiedene Stellen in den DNA- oder RNA-Fäden an und, daher entstehen verschiedene Micromutanten an bestimmten Stellen (hot spots) in einem Cistron, je nach der Natur der Substanz." 22.)

## 2. Mutationshypothese

" (K.H. Bauer 1928, Whitman 1919)

Carcinogene Reize (Strahlungen und Carcinogene) lösen Mutationen aus; Mutationen in wachstumsregulierenden Partien des Genmaterials sind für die neoplastischen Eigenschaften einer Tumorzelle verantwortlich.

Diese carcinogen-induzierten Mutationen finden in Körperzellen statt und nicht in den Keimzellen. Dies bedeutet, daß die Veränderungen zwar auf die Nachkommen der mutierten Zelle, nicht aber auf die Nachkommen des Individuums weitergegeben werden. Die Mutationshypothese des Krebses heißt deswegen auch genauer Theorie der "somatischen Mutationen!" (48.)

" Es gibt gute Gründe anzunehmen, daß die entscheidenden Veränderungen, die eine normale Zelle zu einer Tumorzelle machen, Veränderungen des Erbgutes sind.

a.) In abweichenden Chromosomenmustern können diese Veränderungen unmittelbar sichtbar werden (Boveris Chromosomentheorie der malignen Tumoren). Gelegentlich zeichnen sich bestimmte Neoplasmen durch ein charakteristisch verändertes Chromosom aus. Tumoren mit einem unauffälligen Chromosomenmuster stehen im Widerspruch dazu.

- b.) Ein verändertes Genmaterial, das in letzter Konsequenz zu Tumoren führt, läßt sich durch züchterische Maßnahmen isolieren. Damit ist der Nachweis gelungen, daß Krebs vererbbar ist, allerdings ist es nicht gelungen, einfache genetische Zusammenhänge zwischen Tumorfrequenz und Tumortyp aufzufinden.
- c.) Gelegentlich führt einfache Artkreuzung unweigerlich zu Tumoren. Beispiele tumortragender Bastarde kommen aus der Botanik und der Zoologie. Die genetische Analyse zeigt, daß regulierende Gene der einen Art durch Kreuzung mehr oder weniger vollständig herausverdünnt werden können.
- d.) Die Mutationshypothese des Krebses unterstellt, daß carcinogene Reize, seien sie physikalischer oder chemischer Natur, zu Mutationen in somatischen Zellen führen. Von diesen Mutationen muß gefordert werden, daß sie wachstumsregulierende Funktionen in Mitleidenschaft ziehen. Dadurch wird auf einfachste Art und Weise das genetische Gedächtnis der Tumorzelle interpretiert, das dafür sorgt, daß aus einer Krebszelle wieder Krebszellen des gleichen Typs entstehen. Der experimentelle Beweis dieser Hypothese steht noch aus." 48.)

### 3. Untersuchungen an Tumorzell-DNA (Chromosomen)

" Häufig wurden bei Tumorzellen von der Norm abweichende Chromosomenzahlen festgestellt (neben diploiden Zellen kommen tetraploide und höher polyploide Zellen vor, ebenso wie Chromosomensätze, in denen nur einige Chromosomen über- oder unterzählig vertreten sind). Dabei stellte es sich heraus, daß die meisten experimentellen Tumoren aus uneinheitlichen Zellpopulationen mit wechselnden Chromosomensätzen bestehen. Allerdings überwiegt häufig eine bestimmte Chromosomengruppierung ("Stammlinie")."

48.)

" Auch morphologisch veränderte Chromosomen lassen sich manchmal in Tumoren nachweisen. Solche "Marker"-Chromosomen erleichtern gelegentlich das Auffinden und die Diagnose bestimmter Tumorzellen. Bekanntestes Beispiel dafür ist das sogenannte Philadelphia-Chromosom. Es wurde bei Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie entdeckt und kommt in Zellen des Knochenmarkes vor."

48.)

' Allerdings gibt es auch Tumoren mit einer völlig normalen Chromosomenausstattung. Bei menschlichen Tumoren scheinen normale Chromosomensätze die Regel zu sein. Natürlich ist damit nicht ausgeschlossen, daß submikroskopische Veränderungen an den Chromosomen existieren, und daß diese unsichtbaren Mutationen für die neoplastischen Eigenschaften der Tumorzelle entscheidend wichtig sind.'

48.)

#### 4. Auswirkungen von Mutationen und Repair-Mechanismen

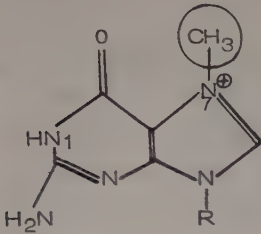


Abb.: A.IV.4.a.) aus 48.)

" Schon die kleine Veränderung am Guanin (G) durch Einführung eines Methylgruppe kann für die DNA weitreichende Konsequenzen haben. N<sub>1</sub> wird saurer, das heißt, die Bindung zwischen diesem Stickstoffatom und dem ihm zugeordneten Wasserstoff wird lockerer. Statt der normalen Basenpaarung G - C (Cytosin) kann es zur falschen Paarung G(Methyl)-T (Thymin) kommen, das methylierte Guanin zieht also den falschen Partner an :



Dies ist zwar zunächst ein kleiner Fehler, aber er bleibt von nun an in allen kommenden DNA-Generationen erhalten, denn bei der nächsten DNA-Replikation wird im Gegenstrang statt des ursprünglichen G ein A (Adenin) eingesetzt. Im Endergebnis würde also ein G-C-Paar durch ein A-T-Paar ersetzt ; in beide Stränge hätte sich schließlich ein Fehler eingeschlichen (Mutation)." 48.)

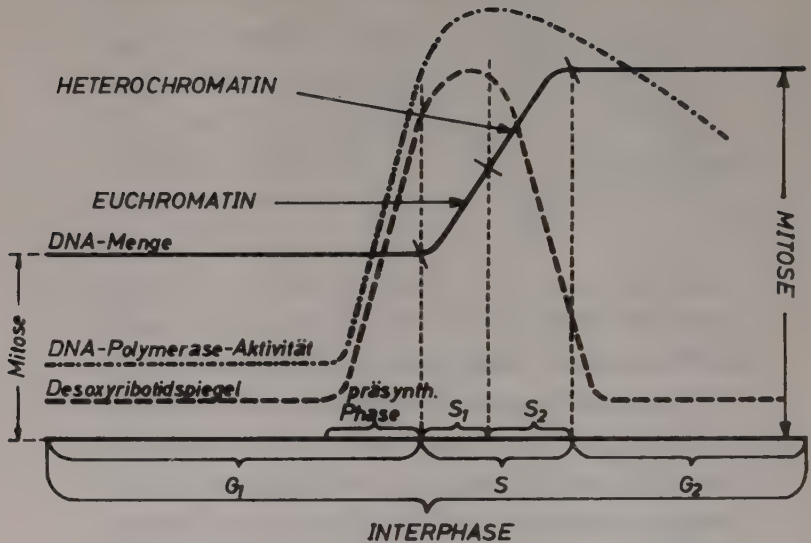


ABB.: A. IV. 4. b.)

"Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufes der DNA-Synthese (S-Phase), sowie der vorangehenden Bildung von Desoxyribotiden und DNA Polymerase während der Interphase. (Aus Harbers, E. : Dtsch.med.Wschr.87 (1962) 1935)." Abb. nach 44.)

'Schematische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der DNA-Replication zwischen zwei Mitosen. Bei somatischen Zellen wird innerhalb der S-Phase zuerst die DNA der euchromatischen (S<sub>1</sub>), dann erst die der heterochromatischen Anteile (S<sub>2</sub>) verdoppelt.' 44.)

" Eine Mutation kann in ihrer Wirkung auch aufgehoben werden durch sogenannte phänotypische Suppression, die vor allem im Zusammenhang mit "Nonsense-Mutationen" eingehend untersucht worden ist. Bei Nonsense-Mutationen kommt es innerhalb eines Strukturgens durch Basenaustausch zur Ausbildung eines der drei Nonsense-Codons; dies hat zur Folge, daß die Peptidbildung vorzeitig abgebrochen wird. Bei der Suppression wird der in der messenger-RNA-Matrize vorliegende Fehler dadurch kompensiert, daß das (falsche) Nonsense-Codon nicht zum Abbruch der Proteinsynthese führt, sondern durch eine in ihrem Anticodon veränderte - also ihrerseits mutierte - t-RNA abgegriffen wird. Auf diese Weise wird der Effekt des Nonsense-Codons aufgehoben, bei der Translation an der betreffenden Stelle eine Aminosäure (im allgemeinen nicht die normale) eingebaut und damit eine reguläre Weiterführung der Proteinsynthese ermöglicht. Der Beweis gelang bei einer *E. coli* Mutante. Derartige phänotypische Suppressionen vermögen die Auswirkungen von Nonsense-Mutationen natürlich nicht völlig zu kompensieren, doch kann auf diese Weise ein - sonst gänzlich fehlendes - Protein noch in geringer Menge gebildet werden." 16.)

" Spontane Mutationen können offenbar ganz verschiedenartige Ursachen haben. Ein Teil geht sicher auf Fehler bei der DNA-Verdoppelung zurück. So mag die (nur selten vorliegende) Enolform des Thymins zu einer Paarung mit Guanin führen; in ähnlicher

Weise kann die (noch seltenere) Iminoform des Cytosins einmal mit Adenin gepaart werden. Während sich damit die spontane Entstehung von Transitionen erklären läßt, sind für die Mechanismen der Ausbildung anderer Spontanmutationen vorerst nur spekulative Deutungen möglich. So müßte man z.B. bei Transversionen eine (nur einmalige) Paarung von zwei Purinen oder von zwei Pyrimidinen postulieren." 16.)

Bezüglich der Mutationsrate von Spontanmutationen ist man nach wie vor auf Schätzungen angewiesen. Hier schwanken die Angaben in Bereichen von  $1 : 10^4$  bis  $1 : 10^{10}$ , wobei sich die meisten Angaben zwischen  $1 : 10^6$  und  $1 : 10^9$  bewegen. Eine höhere Mutationsrate würde einem Verlust an genetischer Information gleichkommen. 46.) 22.) 4.) 16.) 56.) 52.) 44.) 24.)

" Verallgemeinernd kann man sagen : Die Gene wirken dadurch, daß sie die Produktion von Enzymen (oder anderen Proteinen) kontrollieren. Ein Beispiel hierfür ist das Sichelzellhämoglobin, das als Erb-anomalie bei Negern auftritt. Es unterscheidet sich durch den Austausch von Val. gegen Glu. (L-Valin gegen L-Glutaminsäure), besitzt deshalb eine negative Ladung weniger und kann elektrophoretisch vom normalen Hämoglobin abgetrennt werden. Der Unterschied in der Erbanlage manifestiert sich also in einem veränderten Proteinmolekül, im Austausch einer Aminosäure gegen eine andere. Weitere Fälle dieser Art hat man mittlerweile in großer Zahl auf-

gefunden. Wir haben damit den unmittelbaren Beweis für die Behauptung, daß die Gene die Aminosäuresequenz determinieren. Die Arbeiten über die biochemische Genwirkung, über den genetischen Code und über die Proteinbiosynthese haben zu einem einheitlichen Bild geführt, das im Schema wiedergegeben ist." 23.)

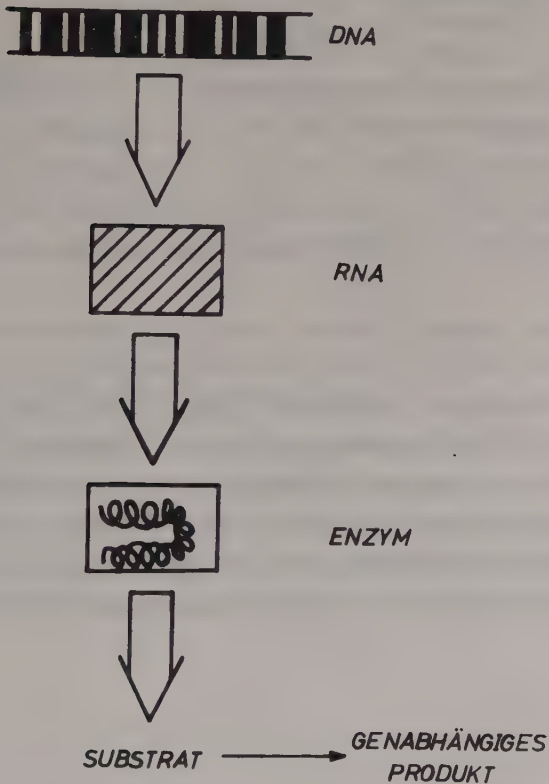


ABB.: A. IV. 4. c.)

## B. Spezieller Teil

### I. Resonanztransfer als Ursache der Wachstumsregulation erklärt die Resonanzhypothese der Karzinogenese.

(Diese Arbeit wurde im Zusammenwirken der Mitarbeiter F.A. Popp, P.Böhm, K.Herrmann, J.Kramer im Juli 1973 erstellt. (siehe 31.) 32.) 33.) ))

Das Problem der Karzinogenese ist mit dem bisher ebenso ungelösten Problem der Wachstumsregulation verbunden. Forschungsergebnisse (29, 2, 12, 34) legen einen Zusammenhang zwischen Krebserzeugung und einer Resonanzwechselwirkung zwischen Kanzerogen und Biorezeptor nahe.

Um dies deuten zu können, muß ein brauchbares Modell der Wachstumsregulation entwickelt werden.

Das biologische Gleichgewicht kann im Zellverband durch Ausfall (oder Überschuß) von Zellen - oder deren Bestandteile - gestört werden. Die Wachstumsregulation hat die identische Nachbildung (oder Hemmung) zu induzieren. Die Funktion der Wachstumsregulation ist in Abb. B. I. a.) schematisch dargestellt.

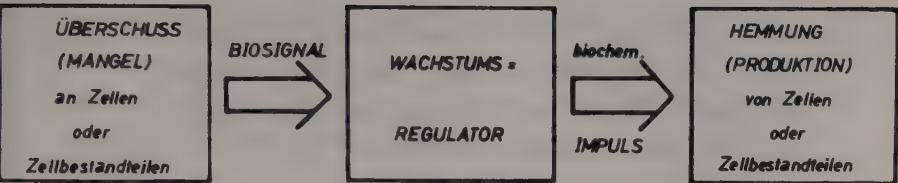


ABB.: B. I. a.)

### Funktionen der Wachstumsregulation

Der Überschuß (oder Mangel) an Zellen oder Zellbestandteilen induziert mittels eines Biosignals (oder dessen Ausfall) die Umsetzung in biochemische Impulse, die eine Hemmung (oder die Produktion) von identischen Zellen oder Zellbestandteilen herbeiführen.

Dieser Mechanismus setzt einen interzellularen Informationsaustausch zur Identitätskontrolle und die Umsetzung der Information in biochemische Regulation nach dem Prinzip der negativen Rückkoppelung voraus. Deshalb wurde das "Chalon"-Konzept entwickelt (48.).

Der Nachweis der Überträgerstoffe ist bisher nicht gelungen. Es läßt sich vermuten, daß neben Stoffwechselprodukten Photonen (oder Quasiteilchen) zur Steuerung des Wachstums verwendet werden :

Elektromagnetische Impulse werden in biochemische Regulation umgewandelt und umgekehrt, wie von zahlreichen physiologischen Erscheinungen (Sinnesorgane) bekannt ist. Noch deutlicher folgt es aus der hervorragenden Eignung dieser Signale für die gestellte Aufgabe :

Wir wissen aus der Elementarteilchenphysik, daß virtuelle Photonen (oder andere elementare Partikel) Kraftwirkungen zwischen identischen Teilchen induzieren, die als Resonanztransfer betrachtet werden können. Identische Systeme besitzen nämlich gleiche Emissions- und Absorptionsspektren und sind demzufolge theoretisch in der Lage, ihr Emissionsspektrum wechselseitig zu absorbieren. Dieser Wechselwirkungsprozess gestattet prinzipiell die Identitätskontrolle, eine Aufgabe, die die Wachstumsregulation zu erfüllen hat.

Um störende Interferenzanteile auszuschließen, ist zu fordern, daß die Biosignale Spektralbereiche besitzen, deren Reichweiten nicht über die Größenordnung interzellulärer Abstände benachbarter Membranen von einigen

$10^{-6}$  cm hinausgehen.

Nach der HEISENBERG'schen Energie - Unschärferelation erhalten wir hieraus Energien im niedrigen UV-Bereich, wenn die Ausbreitung der Biosignale mit Lichtgeschwindigkeit angenommen wird.

Wir wissen, daß Zellen Photonen emittieren und absorbieren. Die Selektivität dieser spezifischen Biosignale erfordert genügend lange Lebensdauer (bzw. genügend geringe Bandbreiten) der korrespondierenden Anregungszustände. Für Singulett-Zustände ist dies im allgemeinen nicht der Fall. Triplett-Zustände dagegen können wegen ihres theoretischen Verbots hohe Selektivität aufweisen. Die niedrigsten Triplett-Niveaus liegen energetisch unterhalb der entsprechenden Singulett-Terme.

EISINGER und SCHULMAN (10.) konnten die wechselseitige Trennbarkeit der Purin- und Pyrimidinbasen im ESR-Spektrum nachweisen. Die Triplett-Terme liegen für die O-O-Übergänge nach deren Werten für CMP bei 3,46 eV, GMP bei 3,37 eV, AMP bei 3,3 eV und TMP bei 3,26 eV, jeweils für pH7.

Nach PULLMAN (39.) liegen die Triplett-Niveaus der Basen i.a. etwas niedriger. Eigene Rechnungen zeigen den niedrigsten Triplett-Zustand von Purin bei 3,25 eV(34.).

In jedem Fall beträgt die Reichweite der davon ausgehenden virtuellen UV-Biosignale etwa  $5 \times 10^{-6}$  cm.

Die Selektivität der Triplett-Niveaus und ihre Anregbarkeit nimmt im orientierten Magnetfeld zu. Biomoleküle, die ein solches Magnetfeld aufbauen können, sind deshalb zur Emission und Absorption selektiver UV-Triplett-Biosignale bevorzugt geeignet.

Dazu bieten sich helixförmige Makromoleküle an. Durch "stacking-interactions" kann "charge-transfer" Ringströme wie in einer Spule erzeugen (40.). Dabei entstehen Magnetfelder parallel zur Helixachse. Zur Abschätzung der Größenordnung betrachten wir z.B. die DNA-Doppelhelix mit der Windungszahl  $1/34 \times 10^8 \text{ cm}^{-1}$ . Der Strom wird im Minimalfall bestimmt durch den Austausch eines virtuellen Elektrons zwischen zwei übereinanderliegenden Basen. Bei einer Ionisierungsenergie von etwa 8 eV (39.) und einer Elektronenaffinität in der Größenordnung von 2 eV (39.) liegt die aufzuwendende Energie bei ungefähr 10 eV. Dafür verbleibt die Zeit von etwa  $3 \times 10^{-17} \text{ sec.}$  Der Strom beträgt dann ca.  $0,5 \times 10^{-2} \text{ A}$ , so daß das Magnetfeld parallel zur Helixachse in der Größenordnung von  $10^{40} \text{ e}$  liegt.

Diese Feldstärke übertrifft die intramolekulare Spin-Spin-Feldstärke aromatischer Moleküle um eine Größenordnung (14.). Wir nehmen deshalb mit guter Berechtigung an, daß Triplett-Niveaus bevorzugt in helixförmigen Biomolekülen angeregt werden, zumal fluktuierende Felder, schwache Quantisierung (35.) und Redox-Reaktionen die Ausbildung des Chargetransfers begünstigen.

Auch energetisch niedrige Zustände sind weniger geeignet als Triplett-Zustände. Es sind Schwingungs- und Rotationsniveaus der Grundzustände, die durch thermisches "Rauschen" die notwendige Selektivität einbüßen. Außerdem sind virtuelle Photonen der niedriger liegenden Niveaus zu langreichweitig, die der höheren zu kurzreichweitig für den geforderten interzellularen Informationstransport.

Die Transformation der interzellularen Information in intrazelluläre biochemische Regulation erfordert die Weiterleitung der Biosignale in das Zellinnere über Distanzen von etwa  $5 \times 10^{-6}$  cm.

Bei Überprüfung der Zellorganellen auf ihre Brauchbarkeit stellt sich heraus, daß die Ribosomen hierzu bevorzugt geeignet sind :

Die interribosomalen Abstände liegen in dieser Größenordnung. Ribosomen besitzen Proteine und Nukleinsäuren mit helixförmigen Strukturen. Ferner findet an den Ribosomen die Proteinsynthese statt, die die direkte Umsetzung der Biosignale in biochemische Regulation erlaubt. In diesen Transportweg werden im Prinzip alle Zellorganellen einschließlich des Zellkerns in die wechselseitige Übermittlung der Biosignale eingeschlossen, da sie von den Ribosomen weitergeleitet werden können.

Zusammenfassend läßt sich deshalb schließen :

Triplett-Triplett-Resonanztransfer ist bevorzugt zur interzellularen Identitätskontrolle geeignet. Selektivität und Intensität dieses Prozesses stellen die Forderung nach helixförmigen Strukturen der Biomoleküle für die Sendung und den Empfang der Biosignale. Die Reichweite der virtuellen Photonen erfordert die Beteiligung der Ribosomen an diesem Mechanismus, der damit alle Zellbestandteile erfaßt.

Der Ausfall der Biosignale einer identischen Nachbarzelle erzeugt die Produktion einer neuen identischen Zelle. Zur maximal möglichen Ausnutzung der Information können die identischen Biosignale dazu verwendet werden,

die Fehlerquote bei der Duplikation niedriger zu halten, als von der thermodynamischen Betrachtung des Erneuerungsvorganges ohne die Beteiligung dieser verbliebenen Identifikationssignale zu erwarten ist.

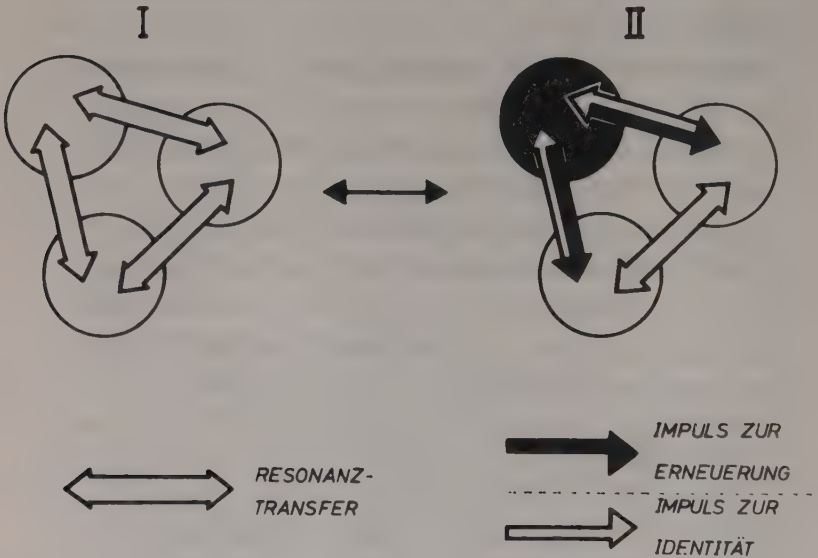


ABB.: B. I. b.)

### Prinzip der identischen Replikation

Identische Systeme wechselwirken mittels Resonanztransfer (I). Beim Ausfall eines der identischen Systeme wird der Ausfall der Biosignale als Impuls zur Erneuerung aufgefaßt, die Restsignale vermindern die Fehlerrate zur identischen Replikation. Dabei geht II wieder in I über.

Dies läßt sich beispielsweise dadurch verwirklichen, daß bei der Transcription der RNA an der DNA die Signale im Zellinneren vorhandener identischer RNA-Moleküle über die Ribosomen an die DNA gelangen und den identischen Einbau der Basensequenzen mitsteuern.

Mit dem Resonanztransfer ist ein spezifisches intrazelluläres Kraftfeld verbunden. Der Duplikationsprozeß der Zelle läßt sich dann aus der Gesetzmäßigkeit ableiten, daß dieses Kraftfeld nach einer Störung wieder herzustellen ist. Im Gleichgewichtszustand entspricht dem Kraftfeld ein Minimum der freien Enthalpie. Die negative Rückkoppelung des Vorganges wurde in einer früheren Arbeit (37.) ausführlich beschrieben.

Die Resonanzhypothese der Karzinogenese (34., 36., 30.) läßt sich in diesem Modell zwanglos deuten.

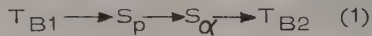
Danach beteiligen sich kanzerogen wirkende Agentien am inter- und intrazellulären Resonanztransfer in der Weise, daß sie damit verbundene Information irreversibel so weitreichend stören, daß die Wachstumsregulation zusammenbricht.

Für kanzerogen wirkende Polyzyklika postulierte MASON (29.) die Bedingung, daß ihr zweiter Anregungszustand im Energieintervall um  $3,24 \pm 0,11$  eV liegen muß.

Dies ist der kritische Energiebereich für die niedrigsten Triplett-Niveaus der Nukleinsäurebasen. Eine Untersuchung der von CLAR (5.) gemessenen Spektren polyzyklischer Kohlenwasserstoffe zeigt, daß kanzerogene Polyzyklika p- und  $\alpha$ -Zustand eng benachbart haben (38.), wobei die theoretisch verbotene  $\alpha$ -Bande meist energetisch knapp unterhalb der erlaubten p-Bande liegt.

Daraus läßt sich schließen, daß unmittelbar nach Anregung der p-Bande die  $\alpha$ -Bande des Kanzerogens angeregt wird. Wegen ihrer langen Lebensdauer ist sie bevorzugt zur Wechselwirkung mit einem Zustand des Biorezeptors geeignet, der im gleichen Energieintervall liegt.

Eine der möglichen Verfälschungen der betrachteten Biosignale durch das Kanzerogen läßt sich deshalb symbolisch nach Gleichung (1) beschreiben.



Zunächst erfolgt ein Triplett-Singulett-Transfer zwischen Base B1 und dem p-Zustand des Kanzerogens. Dieser geht in den  $\alpha$ -Zustand über. Von da aus erfolgt bevorzugt ein Singulett-Triplett-Transfer zu einer von B1 abweichenden Base B2.

Diese Transformation des Biosignals kann nach unserem Modell eine Verfälschung der identischen Transcription bewirken, indem dabei anstelle der Base B1 die Base B2 in die betreffende RNA eingebaut wird.

Schematisch läßt sich dieser Vorgang durch Abb. B.I.c.) darstellen.

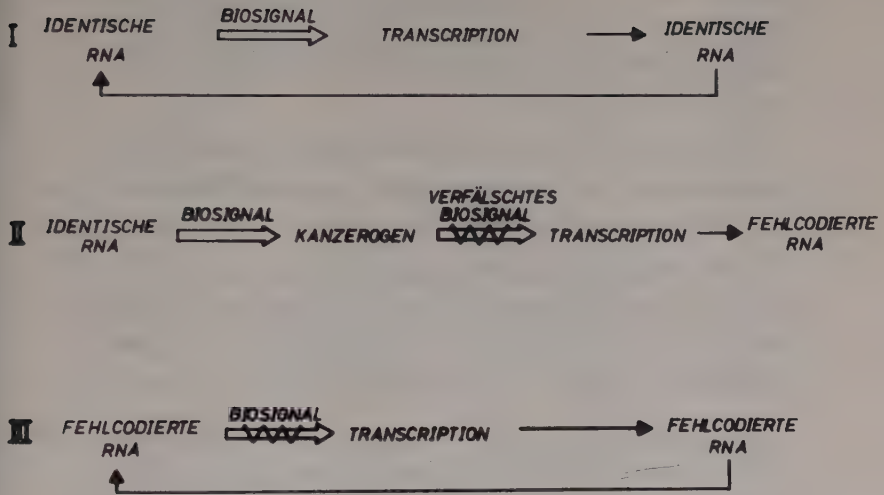


ABB. B. I. c.)

Cancerogene Wirkung durch irreversible Störung des natürlichen Resonanztransfers.

- I.) Identische RNA vermindert die Fehlerrate bei der Transcription der gleichen RNA durch Resonanztransfer.
- II.) Durch Verfälschung der Biosignale entsteht fehlcodierte RNA, wenn cancerogene Agentien wechselwirken.
- III.) Der Vorgang ist irreversibel, da fehlcodierte RNA durch Beteiligung am Resonanztransfer wieder zu fehlcodierter RNA führen kann.

I zeigt den herkömmlichen Transcriptionsprozeß ohne Beteiligung des Kanzerogens, wobei die Biosignale identischer RNA-Moleküle die Fehlerquelle bei der Transcription vermindern.

II zeigt die Verfälschung des Biosignals durch den Resonanztransfer mit dem Kanzerogen, die zur Transcription fehlcodierter RNA-Moleküle führt.

III zeigt die Irreversibilität des Prozesses.

Eine bestimmte Konzentration fehlcodierter RNA-Moleküle, die zur Wachstumsregulation eingesetzt sind, führt notwendig zum Verlust der Wachstumskontrolle und damit zum Krebs.

Mit den beschriebenen Phänomenen lassen sich alle Charakteristika der chemisch induzierten Kanzerogenese (41.) deuten, nämlich Additivität und Irreversibilität, die Notwendigkeit vieler Zellteilungen, die Erscheinung der Latenzzeit, die Weitergabe der Fehlinformation an die Tochterzellen und die Beeinflußbarkeit durch Faktoren, die selbst nicht kanzerogen sind.

Die empfindliche Struktur-Wirkungsrelation kanzerogener und nicht kanzerogener Stoffe erfährt aus dieser Sicht eine plausible Interpretierbarkeit.

## II. Charakteristika der Karzinogenese : (41.)

- a.) Additivität und Irreversibilität der Dosis-Wirkungs-Relation
- b.) Krebserzeugung erfordert Zeit :
  - Initialphase
  - Promotionsphase
- c.) Krebserzeugung erfordert Zellteilungen :
  - Etwa 30 Zellteilungen bis zum Nachweis erforderlich
- d.) Der Schaden wird an die Tochterzelle weitergegeben
- e.) Die Karzinogenese wird durch Faktoren beeinflusst, die selbst nicht kanzerogen wirken :
  - Art und Stamm
  - Geschlecht
  - Alter
  - Nahrung
  - Chemische und physikalische Agentien

### III. Tumortheorien aus der Sicht der Charakteristika

#### 1. Die Dosisabhängigkeit ist additiv und irreversibel

##### 1.1. Iball Index

Der Iball Index sagt aus, daß ein starkes Carcinogen bei mehr Tieren Tumoren erzeugen kann und dazu weniger Zeit benötigt, als ein schwaches Carcinogen. Dabei muß die Art, das Alter, das Geschlecht und der Stamm der Versuchstiere gleich sein, wie auch die gesamte Versuchsreihe gleich sein muß, damit für den Vergleichstest von Carcinogenen untereinander nur die echte carcinogene Wirkung in die Ergebnisreihen eingehen.

’ Hält man diese Versuchsbedingungen ein, so erkennt man, daß sowohl Tumorausbeuten als auch Latenzzeiten ein Maß für die carcinogene Aktivität sein können. Daher schlug Iball den folgenden Quotienten als Index für Carcinogenität vor :

$$I_{\text{Carcin.}} = \frac{\text{Tumorausbeute in \%}}{\text{Latenzzeit}} \times 100 = \frac{A}{L} \times 100$$

Die so errechneten ganzzahligen Indizes gelten nur für das gerade verwendete System; ändert man also die Konzentration der Lösungen oder die Tierart, so gelangt man zu anderen Indizes.’ (48.)

9 Bryan und Shimkin :

Steigende Mengen Methylcholanthren und 3,4 Benzpyren wurden Mäusen subcutan injiziert und die nach einer einmaligen Behandlung an der Injektionsstelle auftretenden Sarkome gezählt. Aus der Dosis-Wirkungskurve geht hervor, daß eine 100%ige Sarkomausbeute bei 20-MC schon mit etwa 0,1 mg Substanz gelingt, bei der Verwendung von 3,4 BP dagegen erst mit einer 10fach höheren Dosis.<sup>9</sup> 48.)

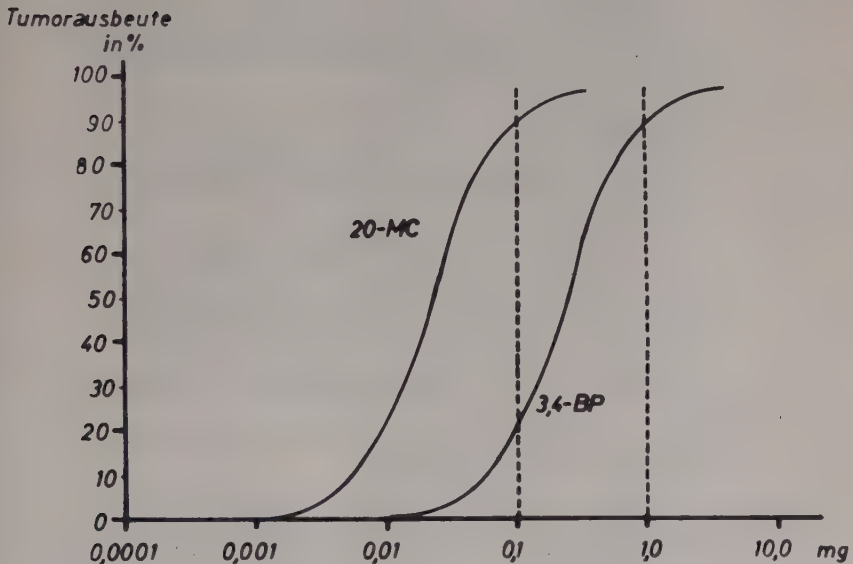


ABB.: B. III. 1. a.)

Dosis-Wirkungskurven von 20-Methylcholanthren und 3,4-Benzpyren in einem Vergleichsschema. nach 48.)

Tab.: aus 48.)

| d tägl. Dosis<br>mg/Ratte | t Latenzzeit<br>(Tage) | D Gesamtdosis (=d x t)<br>mg/Ratte |
|---------------------------|------------------------|------------------------------------|
| 30                        | 34                     | (30x34) = 1020                     |
| 20                        | 52                     | (20x52) = 1040                     |
| 10                        | 95                     | (10x95) = 950                      |
| 5                         | 190                    | (5x190) = 950                      |
| 3                         | 350                    | (3x350) = 1050                     |
| 1                         | 700                    | (1x700) = 700                      |

" Die Induktion von Leberkrebs bei Ratten durch N,N-Dimethyl-(4)-aminoazobenzol (Buttergelb) durch tägliche Fütterung." 48.)

" Unabhängig davon, ob die Dosis 3 mg/Ratte oder 30 mg/Ratte betrug, die Gesamtmenge Buttergelb, die notwendig war, um Hepatome zu erzeugen, belief sich immer auf etwa 1 g. Bei niedrigen täglichen Dosen dauerte es etwa 1 Jahr bis die Gesamtdosis erreicht war, bei hohen Dosen wurden schon etwa nach 1 Monat Lebertumoren erhalten." 48.)

" Daraus kann man die Formel

$$D = d \times t$$

ableiten.

D = Gesamtdosis      d = tägl. Dosis      t = Latenzzeit

Die Wirkung des Buttergelb ist also von der Summation aller Einzeldosen abhängig ("Summationswirkung") :

" Diese Ergebnisse legen es nahe, daß die primären carcinogenen Effekte aller Einzeldosen, auch wenn sie noch so klein waren, erhalten bleiben und sich irreversibel über der Lebensspanne der Ratte zur 'Tumorerzeugung' aufaddieren " (Druckrey)." 48.)

" Schon bei der quantitativen Analyse der Hepatom-erzeugung durch Buttergelb fällt auf, daß bei sehr kleinen täglichen Dosen (1 mg/kg und Tag) die zur Tumorinduktion erforderliche Gesamtdosis signifikant absinkt. Statt 950 - 1050 mg werden nur noch 700 mg gebraucht. Je kleiner also die tägliche Dosis gewählt wird, umso kleiner ist auch die Gesamtdosis. Hier gilt also die für Buttergelb angegebene Summenformel  $D = d \times t$  (Summationswirkung) nicht mehr. Statt dessen muß man jetzt angenähert schreiben :

$$d \times t^2 = \text{const.}$$

Zwischen der Latenzzeit und der täglichen Dosis besteht folgender Zusammenhang :

$$d \times t^n = \text{const.}$$

Wenn man diese Gleichung logarithmiert, so erhält man :

$$\log d = \text{const.} - n \log t$$

Diese Gleichung besagt, daß man eine Gerade erhalten müßte, wenn man die tägliche Dosis (d) und die Latenzzeit (t) doppelt logarithmisch aufträgt. Bei der Erzeugung von Hepatomen durch Diäthyl-nitrosamin ist diese Gleichung streng erfüllt. Bis hinunter zu den kleinsten täglichen Dosen liegen die Meßpunkte auf einer Geraden, und dies erlaubt

einen wichtigen Schluß :

Es gibt keinen Grund anzunehmen, daß hinreichend kleine Dosierungen keinen Krebs mehr erzeugen.

Bei sehr niedrigen Dosen allerdings fallen die Latenzzeiten nicht mehr in die Lebenserwartung der Versuchstiere." 48.)

' Aus der Steigung der Geraden im doppelt logarithmischen Netz läßt sich der Exponent (n) der Gleichung  $d \times t^n = \text{const.}$  ermitteln :  $\text{tg} \alpha = n$ .

Die Zeichnung liefert  $\alpha = 66,5^\circ$  und damit

$\text{tg} \alpha = 2,3$ . Die Gleichung lautet also für Diäthyl-  
nitrosamin induzierte hepatozelluläre Carcinome :

$$d \times t^{2,3} = \text{const.}$$

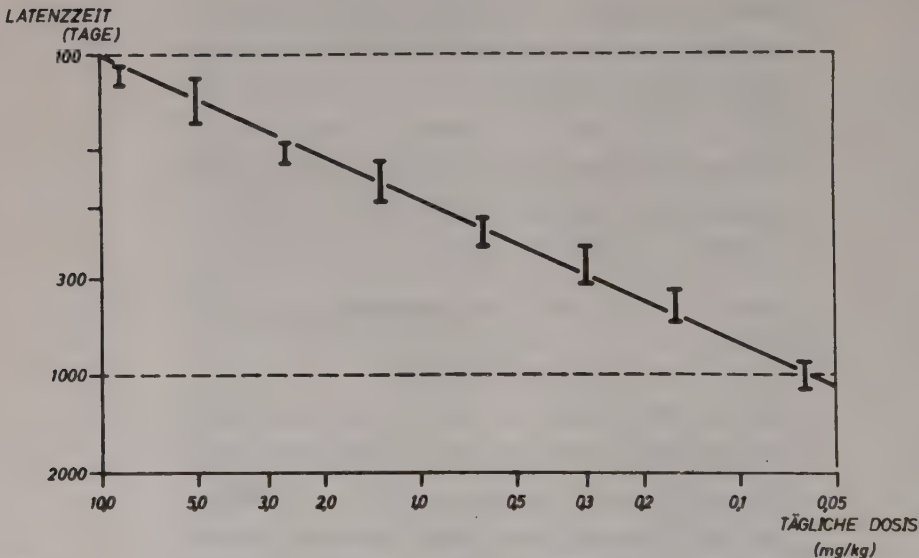


ABB.: B. III. 1. b.)

Tägliche Dosis und Latenzzeiten in einem doppelt  
logarithmischen Schema nach 48.)

Stellt man ein paar Carcinogene zusammen und vergleicht die Exponenten entsprechend der Gleichung  $d \times t^n = \text{const.}$ , so ergibt sich für :

Buttergelb  $n = 1,0$

Dimethylaminostilben  $n = 3,0$

3,4 Benzpyren  $n = 4,7$  ' 48.)

Geht man davon aus, daß der Mensch ständig carcinogenen Umweltreizen ausgesetzt ist, dann fügen sich auch die Erfahrungen bezüglich der Altersabhängigkeit ein.

"Nordling stellte fest, daß die Krebssterblichkeit mit der 6. Potenz des Alters zunimmt, wenn man allgemeine Krebsstatistiken aus England, Frankreich, Norwegen und den USA zugrunde legt." 48.)

## 1.2. Berenblum-Experiment

' Neben den "klassischen Methoden" kann man auch auf eine andere Art zu Hauttumoren kommen :

1.) Mäuse werden zunächst mit einer niedrigen Dosis von carcinogenen Kohlenwasserstoffen bepinselt oder gefüttert (2  $\gamma$  pro Rücken oder 2 mg pro Maus). Diese Dosis reicht nicht aus, um zu Lebzeiten der Mäuse Tumoren zu erzeugen.

2.) Im Anschluß daran werden die so vorbehandelten Mäuse wöchentlich mit einer 1%igen acetonischen Lösung von Crotonöl betropft, bis nach 10 - 12 Wochen die ersten Papillome sichtbar werden.

Für dieses Experiment hat sich der Name Berenblum-Experiment eingebürgert. Es zeigt, daß die Kombination zweier nicht-carcinogener Ereignisse zu Tumoren führen kann :

|     |                 |   |     |                |         |
|-----|-----------------|---|-----|----------------|---------|
| a.) | unterschwellige |   | b.) | nicht-carcino- |         |
|     | Dosis eines     | + |     | genes Croton-  | →Tumor' |
|     | Carcinogens     |   |     | öl             | 48.)    |

" Das Berenblum-Experiment kann man nun folgendermaßen interpretieren :

DMBA oder ein anderer carcinogener Kohlenwasserstoff erzeugt latente Tumorzellen, die dann durch Crotonöl zu Tumoren entwickelt werden. Die Erzeugung der latenten Tumorzellen wird meist als Initiierung, die eigentliche Tumorerzeugung als Promotion bezeichnet." 48.)

" Quantitative Analysen von Berenblum-Experimenten ergaben, daß die Initiierung für die Tumorausbeute zuständig ist, während die Promotion die Latenzzeiten definiert." 48.)

" Im gleichen Jahr (1941), in dem Berenblum seine Experimente mit Crotonöl an der Maushaut veröffentlichte, berichtete Rous über Beobachtungen an Kaninchenohren, die zu den gleichen Schlußfolgerungen führten.

a.) Wurden die Ohren von Kaninchen mit Teer behandelt, so entstanden Tumoren. Wurde die Teerbehandlung unterbrochen, so verschwanden in vielen Fällen die Tumoren wieder. Wurde dann erneut mit Teer gepinselt, so konnten die Tumoren exakt an den gleichen Positionen

wieder auftreten.

b.) Nicht nur erneute Teerpinzelung konnte die verschwundenen Tumoren wieder erwecken, eine Behandlung mit Terpentin oder Chloroform, Substanzen, die selbst keine Tumoren erzeugen, konnten das zum Stillstand gekommene Tumorstadium wieder anstoßen. Auch einfache Wundheilung genügte : Stanzte man ein Loch in das Ohr, so genügte der "Reiz" dieser Wunde zur Tumorerzeugung." 48.)

" Hoshino und andere applizierten Lösungen von 4-Nitrochinolin-N-oxyl und die  $\beta$ -Strahlung einer  $^{90}\text{Sr}$ -Strahlenquelle, beides in submanifesten Dosen, das heißt also in Dosierungen, die allein keine Tumoren erzeugen können. Die Kombination der beiden unterschwelligen Behandlungen führte dann aber doch zu Tumoren (Papillomen, Fibrosarkomen und Carcinomen). Die Autoren schlossen daher, daß "die Effekte, die 4-Nitrochinolin-N-oxyl und  $\beta$ -Strahlen erzeugen, für die Tumorerzeugung einander qualitativ äquivalent sind."

Auch Schmähl hatte aus seinen Experimenten geschlossen :

"Die Addition der carcinogenen Effekte zwingt zu der Annahme, daß der Angriffspunkt der carcinogenen Wirkung in der Zelle an den gleichen Zellbestandteilen erfolgen muß; wäre dies nicht so, dann könnte man die Addition nicht verstehen." "

48.)

"Doch die ursprüngliche Frage blieb ungelöst, denn auch die reinen "Cocarcinogene" erwiesen sich bei hoher Dosierung als schwache Carcinogene. Daraus wurde gelegentlich der Schluß gezogen, daß das Berenblum-Experiment eigentlich nur ein Sonderfall der Syncarcinogenese ist, daß es sich hier also "nur" um eine Wechselwirkung verschiedener Carcinogene handelt, wobei in diesem Fall allerdings keine additive, sondern eine potenzierende Wechselwirkung zu fordern wäre." 48.)

1.3. Virustheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'  
----

Die Virustheorie geht davon aus, daß alle Tumoren von Viren erzeugt werden und andere Carcinogene nur Viren induzieren oder aktivieren.

Die Konzentration der an die DNA gebundenen Moleküle von 7,12 Dimethylbenzanthracen liegt in der Größenordnung von  $10^6$  Molekülen pro Zelle (22.), da 1 Molekül pro 25000 Nucleotide an die DNA (Maushaut) (48.) gebunden werden müßte. Additivität bedeutet Aktivierung von Viren schon bei sehr kleinen Einzeldosen, was eine Freisetzung von  $10^6$  Viren aus der DNA-Bindung bedeuten müßte.

Andererseits muß die Additivität dann besonders auch bei sehr kleinen täglichen Dosen das Immunsystem völlig ausschalten, da gerade kleine Einzeldosen über einen längeren Zeitraum verteilt Antigen-Antikörperreaktionen begünstigen, die einen Teil der freigesetzten Viren wieder inaktivieren können müßten. Dadurch muß sich dann die Gesamtdosis

mit der Länge der Zeit vergrößern. Die Versuche zeigen eher das Gegenteil, auf gar keinen Fall aber eine Erhöhung der Gesamtdosis.

Da Tumorstoffe aber Antigen-Antikörperreaktionen auslösen können, stimmt die Virustheorie mit der Forderung nach Additivität nicht überein.

Wegen der Immunreaktionen ist auch keine Irreversibilität gegeben, so daß die Virustheorie die Forderungen nur dann erfüllen kann, wenn die Abwehrreaktionen proportional zur jeweils gesetzten Schädigung verlaufen.

#### 1.4. Genetische Regulationstheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'.

siehe Abb. A.II.2.b.)

Die genetische Regulationstheorie geht davon aus, daß das Carcinogen den Repressor  $E_2$  blockiert und dadurch ein Zellwachstum induziert wird.

Dabei muß die Wachstumsgeschwindigkeit mit der Anzahl der in die Zelle eingedrungenen carcinogenen Moleküle steigen. Da der Repressor  $E_2$  ein Enzym darstellt, muß es durch das Carcinogen irreversibel geschädigt werden. Solange jedoch das Regulatogen 1 nicht zerstört wird, ist nicht einzusehen, weshalb ein Enzymdefekt nicht repariert, bzw. an die Tochterzellen weitergegeben werden soll.

Soll das Carcinogen während mehrerer Zellgenerationen wirksam sein, so setzt das die ständige Anwesenheit oder Neuzufuhr des Cancerogens voraus. Jede Zelle muß dann also nach ihrer Ent-

stehung mit dem Carcinogen in Kontakt kommen, was bei Zufuhr von chemischem Carcinogen in kleinen Dosen über längere Zeit verteilt nur zu einer schubartigen Wachstumsstörung direkt nach der Applikation führen würde.

Da das Regulatorgen 1 in den Applikationspausen in der Lage wäre, den Enzymdefekt auszugleichen, käme dabei keine Additivität zustande.

Auch die oft recht langen Latenzzeiten lassen sich mit Hilfe der genetischen Regulationstheorie nicht erklären.

#### 1.5. Immuntheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'

- a.) Ein Carcinogen sorgt für die Transformation normaler Zellen in Tumorzellen und schlägt die Immunabwehr (Immunosuppression).
- b.) Es sind ständig Tumorzellen im Körper vorhanden, die durch das Immunsystem abgeblockt werden. Das Carcinogen schädigt die Immunabwehr, so daß die Tumorzellen wachsen können und sich ein Tumor bildet.

Ein Carcinogen transformiert nach a.) eine Zelle und schädigt die Immunabwehr, wodurch nur eine unzureichende Antikörperbildung gegen Tumorantigen in Gang käme. Gibt man wenig Carcinogen so werden wenige Tumorzellen gebildet und das Immunsystem nur gering geschädigt; dagegen werden bei großen cancerogenen Dosen viele Zellen transformiert und das Immunsystem erheblich geschädigt.

Für die Tumorentstehung bedeutet dies :

Ein wenig geschädigtes Immunsystem sieht sich nur wenigen Tumorzellen gegenüber, während bei hoher Dosierung ein stark geschädigtes Immunsystem viele Tumorzellen inaktivieren muß.

Daraus kann keine Additivität resultieren :

Gibt man das Carcinogen in einer Gesamtdosis, so erreicht man bei Überschreitung des Schwellenwertes eine gute Tumorausbeute mit einer carcinogenspezifischen Dosis. Bei Additivität muß diese Dosis in beliebig kleine Einzeldosen aufgeteilt werden können, die in beliebig langen Intervallen gegeben, den gleichen Erfolg zeigen müssen.

Gibt man nun eine Teilmenge, so transformiert man nur wenige Zellen nach der Definition und schädigt das Immunsystem nur wenig. Dadurch jedoch muß dann eine abwehrbedingte Erhöhung der Gesamtdosis zu bemerken sein, selbst wenn man annimmt, daß sich das geschädigte Immunsystem nicht erholen kann.

Für b.) ergibt sich daraus, daß eine schwache Schädigung des Immunsystems bereits irreversibel sein muß, um die Additivität zu gewährleisten. Außerdem muß danach das Immunsystem unter Normalbedingungen mit maximaler Antikörperproduktion antworten, um selbst über lange Zeitintervalle nicht mehr steigerungsfähig zu sein, was wiederum in der Erhöhung der Gesamtdosis seinen Niederschlag fände.

Das Phänomen der Tumorimpfung letztlich widerspricht der Forderung nach Additivität und Irreversibilität völlig, denn danach ist es möglich, durch Überimpfung weniger Tumorzellen eine Verbesserung der Immunlage zu erzielen, die in einer Immunität gegenüber einer zweiten Überimpfung des gleichen Tumors zum Ausdruck kommt.

#### 1.6. Mutationstheorie unter dem Aspekt der 'Dosisabhängigkeit'

Definition :

Carcinogene Reize (Strahlung und Carcinogene) lösen Mutationen aus; Mutationen in wachstumsregulierenden Partien des Genmaterials sind für die neoplastischen Eigenschaften einer Tumorzelle verantwortlich.

Bei Applikation einer Dosis Carcinogen werden somatische Mutationen ausgelöst, je nach der Verteilungsdichte des Carcinogens in der Zelle. Je größer also die Molekülzahl des Carcinogens in der Zelle ist, umso größer ist die Wahrscheinlichkeit, daß auch wachstumsregulierende Partien des Genmaterials mit erfaßt werden.

Bei der Gabe von Teildosen des gleichen Carcinogens steigt die Wahrscheinlichkeit linear mit der Moleküldichte in der Zelle, wodurch sich eine klare Additivität ergibt.

Für die Irreversibilität gilt, daß sich beliebig kleine Teildosen in beliebigen Zeitintervallen bis zum

Schwellenwert aufaddieren, wobei bei langen Zeitintervallen durch die Brownsche Molekularbewegung die Wahrscheinlichkeit sogar eher größer wird, daß ein Molekül des Carcinogens in die Nähe der DNA gelangt, um dort eine Bindung einzugehen, die dann eine Mutation zur Folge hat, die an Tochterzellen vererbt und damit irreversibel wird. Das Charakteristikum der Additivität verträgt sich folglich ohne Zusatzannahme lediglich mit der Mutationstheorie.

1.7. Charakteristika der 'Dosisabhängigkeit'

Die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung  $[W(T)]$  ist proportional einer Funktion der Konzentration  $[K]$  eines Carcinogens multipliziert mit der Anzahl (n) der betroffenen Zellen :

$$W(T) \sim F(K \times n)$$

setzt man für  $K = \frac{\text{Dosis}}{\text{Zelle}}$  so folgt daraus :

a.)  $K \times n = D_0$  (Gesamtdosis)

$$n = n_0 \times e^{c \times t} \quad n_0 = \text{Zahl der Zellen bei Teilungsbeginn}$$

$$K \times n_0 \times e^{c \times t} = D_0$$
$$e^{c \times t} = \frac{D_0}{K \times n_0}$$

setzt man für  $K \sim D$ , so folgt

$$e^{c \times t} \sim \frac{D_0}{D \times n_0}$$

so erhält man für die Latenzzeit  $\tau$  :

b.)  $\tau = \frac{c - \ln D}{c} \quad (c = \text{constans})$

1.8. Resonanztransfer unter dem Aspekt der  
'Dosisabhängigkeit'

Aus der Dosis-Wirkungsbeziehung für chemische Cancerogene kann man eine carcinogenspezifische Dosis mit annähernd 100% Wirkung ermitteln. Gibt man das Carcinogen in einer Dosis, so erreicht man eine Molekülverteilung in der Zelle, die die für Resonanztransfer nötigen Abstände von etwa  $5 \times 10^{-6}$  cm zwischen Carcinogen und Biorezeptor in ausreichendem Maße gewährleistet, um eine Zelltransformation und Isolation aus dem interzellularen Regelkreis zu erreichen, wobei dann über den Ausfall der Biosignale der Nachbarzelle die Produktion einer neuen identischen Zelle induziert wird. Abbildung B.I.c.) zeigt die Irreversibilität dieses Prozesses.

Appliziert man eine Teildosis des Cancerogens in bestimmten Zeitintervallen, so sinkt die Wahrscheinlichkeit für maligne Transformation mit Erhöhung der Abstände. Die Einzelwahrscheinlichkeiten sind jedoch additiv und damit auch die Dosis-Wirkungsbeziehung.

Aus dieser Überlegung heraus kommt man deshalb zu dem Schluß :

Die Additivität (und Irreversibilität) der Dosis-Wirkungsrelation läßt sich ohne Zusatzannahmen lediglich mit der Mutationstheorie und der Resonanzhypothese vereinbaren.

## 2. Krebs braucht Zeit

### 2.1. Initialphase-Promotion-Proliferationsphase

Die Arbeiten von Rous, Kidd und ihren Mitarbeitern und von Berenblum und Shubik in den frühen 40er Jahren, die dann von Boutwell und anderen wieder aufgenommen und überarbeitet wurden, zeigen klar, daß die neoplastische Transformation kein einstufiger, sondern ein mehrstufiger Prozess ist. Im Falle des chemisch induzierten Hautkrebses lassen sich zwei Schritte klar unterscheiden :  
ein kurzer Initialschritt, der Initiierung genannt wird, und ein darauffolgender wesentlich längerer, der Promotion genannt wird. Eine dritte Charakteristik des carcinogenen Prozesses ist die augenscheinliche Notwendigkeit der Zellproliferation oder Hyperplasie irgendwann zwischen dem carcinogenen Stimulus und der ersten bemerkbaren neoplastischen Zelle. Dies wird bis heute nur wegen des Erkennungsmechanismus vieler carcinogener Prozesse umständehalber gefordert.' 11.)

Eine andere wichtige Charakteristik der Biologie der Oncogenese ist die relativ lange Periode zwischen der Zeit der Applikation und Entfernung des oncogenen Agens und der Zeit bis zum Auftreten von identifizierbaren neoplastischen Zellen. Dies konnte zuerst klar an der Haut gezeigt werden, bei der ein potentes Carcinogen bei einmaliger Applikation nur eine Zeitspanne von Minuten oder Stunden benötigte, um die molekularen Ereignisse, die

zur Neoplasie führen, zu initiieren.' 11.)

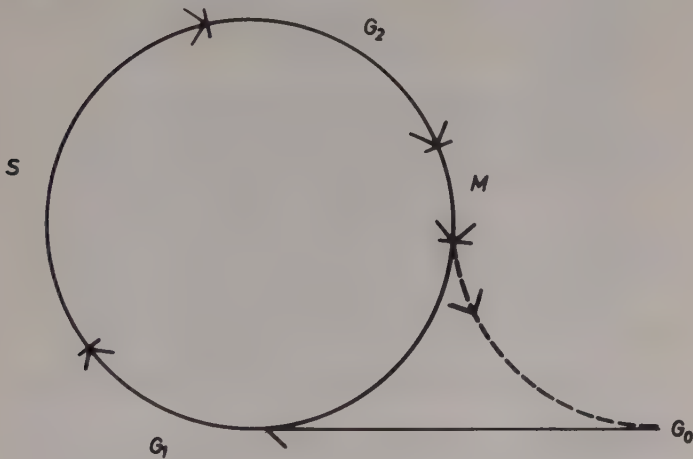
' Die Dunkelperiode kann durch die Anwendung vieler Komponenten, die man Promotoren oder Cocarcinogene nennt, modifiziert und verkürzt werden, deren Mehrheit selbst entweder nicht carcinogen oder nur sehr schwach carcinogen ist. Im Falle der Haut sind verschiedene Phenole und Fraktionen von Crotonöl Promotionsagentien.' 11.)

' Es ist keinesweg gleichgültig, in welchem zeitlichen Abstand eine Maus mit Crotonöl behandelt wird. Zweimal wöchentliche, einmal wöchentliche und auch vierzehntägige Pinselungen mit 0,1%igen Crotonöllösungen erzeugen bei "initiierten" Mäusen Papillome. Wird dagegen nur alle vier Wochen gepinselt, so lassen sich keine Tumoren entwickeln. Dies bedeutet, daß die Wirkung des Crotonöls nach 4 Wochen verloren geht, die Promotion ist also ein reversibler Prozeß. Dagegen reagieren initiierte Zellen auch 40 Wochen später noch auf Crotonölnachbehandlung und die Latenzzeiten und auch die Tumorausbeute bleiben gleich. Daraus kann man folgern, daß die Initiierung irreversibel ist.' 48.)

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß sich proliferierende Zellen am besten in den RNA-Synthesephasen initiieren lassen 51.). Die G<sub>1</sub> Zyklusphase geht der DNA-Synthesephase voraus, wobei dann bei der DNA Synthese bereits vermehrt RNA in der Zelle vorliegt. Die Beteiligung der RNA als wichtiges Glied der Carcinogenese deckt sich mit der

Forderung einer Beteiligung der RNA-Helix am Resonanztransfer inter- und intrazellulär.

Vernachlässigt man Repairfunktionen, dann sind die  $G_2$ -Phase (Prä-Mitose) und die M-Phase die strahlenempfindlichsten Phasen, weil dann sowohl die RNA als auch die DNA vermehrt vorliegen, was einer erhöhten Treffermöglichkeit durch die Erhöhung der Zielmoleküle gleichkommt.



### ZELLZYKLUSPHASEN

ABB.: B. III. 2. a.)

Man unterscheidet nach der zeitlichen Reihenfolge die Ruhe-Phase ( $G_0$ ), die Prä-Synthese-Phase ( $G_1$ ), die Synthese-Phase (S), die Prä-Mitose-Phase ( $G_2$ ) und die Mitose (M), an die sich wiederum die  $G_0$ - bzw.  $G_1$ -Phase unmittelbar anschließen.

" Maximale Tumorausbeuten erhielt man in den Gruppen männlicher B6AF<sub>1</sub> Mäuse, denen Urethan appliziert wurde in Phasen maximaler RNA-Synthese (17 - 18 Stunden nach Hepatoktomie) und während Mitosen, dagegen erhielt man eine statistisch niedrigere Ausbeute bei den Tieren, die in einer DNA-Synthesephase die Injektion erhielten." 51.)

#### 2.1.1. Virustheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit

Wendet man dies auf die vier Hypothesen an, so ergibt sich für die Virustheorie als mögliche Deutung :

Ohne weitere Erwägung des Mechanismus - beispielsweise Transformation über die 'reverse transcriptase' - sollte man erwarten, daß für RNA-Tumroviren alle Zyklusphasen bis auf die S-Phase für eine Initiierung gut geeignet wären, weil in allen Phasen, besonders aber in der G<sub>1</sub>-Phase RNA gebildet wird, und das Virus in der Zelle gute Möglichkeiten für die Vermehrung vorfindet.

DNA-Tumroviren müßten in der späten G<sub>1</sub>-Phase die besten Bedingungen vorfinden, da in der anschließenden S-Phase die DNA der Zelle dupliziert wird und mit ihr sich das Virus vermehren kann.

In beiden Fällen lägen bereits kurz nach dem Eintritt des Carcinogens in die Zelle mehr Viren vor, was einer besseren Tumorausbeute entsprechen müßte.

Die Phase der RNA-Synthese ist günstig für die Carcinogenese; dazu steht die Virushypothese nicht im Widerspruch. Allerdings ist der Schluß, daß es RNA-Viren sind, nicht zwingend 55.), auch ist es bisher im allgemeinen nicht gelungen herauszufinden, ob Viren induziert werden oder vorhanden sind.

#### 2.1.2. Genetische Regulationstheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit

Die beiden Regelkreise sind stark von der RNA- und Enzym-Synthese abhängig; somit läßt sich erwarten, daß in allen Zellzyklusphasen außer der S-Phase eine starke Beeinträchtigung des Wachstumsgleichgewichtes durch die Inaktivierung des Enzyms  $E_2$  resultieren kann.

Wegen des nur statistisch erfaßbaren Phänomens der Wachstumsregulation läßt sich über die Phasenabhängigkeit der Enzymaktivierung keine relevante Aussage machen.

#### 2.1.3. Immuntheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit

Die Immuntheorie läßt von der Definition her keinen Schluß zu, ob die Beobachtung, daß bei maximaler RNA-Synthese cancerogene Agentien am wirksamsten sind, mit der Aussage zu vereinbaren ist. Außerdem macht die Immuntheorie keine Aussage über den biochemischen Ablauf der Transformation.

#### 2.1.4. Mutationstheorie aus der Sicht der Phasenabhängigkeit

Es ist eine der hervorstechendsten Tatsachen, daß die regenerierende Leber der männlichen erwachsenen Tiere dieser Spezies genauso empfindlich gegenüber dem hepatocarcinogenen Effekt von Urethan ist wie die Leber der Neugeborenen, und darüberhinaus, daß das Agens verschiedene Effektivität aufweist, wenn es zu verschiedenen Zeiten nach partieller Hepatektomie gegeben wird.

Wenn man die Ergebnisse auf der Basis auswertet, daß die DNA das primäre Ziel darstellt, das zu dem carcinogenen Wandel führt, so kann man vermuten, daß die niedrige Tumorausbeute, die bei der Gabe von Urethan 4 Stunden nach Hepatektomie gefunden wurde, abhängig war von einem funktionsfähigen repair-Mechanismus. Die Beobachtung, daß die Behandlung in der späten G<sub>1</sub>-Phase (17 - 18 Std.) zu einer hohen Tumorausbeute führte, kann man zurückführen auf eine ungenügende Zeit für einen DNA-repair, der mit dem Anfang der DNA-Synthese zusammentrifft. Die niedrigere Tumorausbeute, die man bei der Behandlung während der DNA-Synthese fand, kann man so deuten, daß irgend eine Beschädigung während der nächsten G<sub>1</sub>-Periode in den Tochterzellen repariert werden kann. Die hohe Tumorausbeute bei der Behandlung

während der späten DNA-Synthesephase, G<sub>2</sub>-Phase und Mitose lassen sich schwerer interpretieren, obwohl die Bindung an die DNA zu dieser Zeit quantitativ viel größer sein kann.

Möglicherweise spielen Repairmechanismen in diesen Phasen keine große Rolle mehr.

Das liegt nahe aus der Beobachtung der Phasenabhängigkeit der Strahlensensibilität.

## 2.2. Repair und Carcinogenese

### - Voraussetzung :

Ein funktionsfähiger repair-Mechanismus, wobei die Reparase über mehrere Schritte in von der DNA bestimmten Sequenz gebildet wird, um Schäden der DNA zu reparieren ("patch and cut-Mechanismus")

Da der repair über mehrere Schritte laufen kann, müssen mindestens vier verschiedene Arten von Molekülen von der Zelle gebildet werden (t-RNA, m-RNA, r-RNA, benötigtes Molekül).

Dabei nimmt man 4 Schritte des repair-Mechanismus an :

- a.) Endonuclease
- b.) Exonuclease
- c.) DNA-Polymerase
- d.) DNA-Ligase

Bei jedem Schritt unterscheidet sich die t-RNA in mindestens einem Punkt ihrer Sequenz.

Bei einer Schädigung einer für diese Schritte nötigen DNA-Matritze tritt eine Dauerschädigung auf.

Da die DNA im Laufe eines angenommenen 80 Jahre dauernden Lebens vielen Umwelteinflüssen ausgesetzt ist (Lernprozesse, Anpassung an die Lebensbedingungen, Altern, Krankheiten, Spontanmutationen), ist sie einem ständigen Wandel unterworfen.

Klammert man auch diesen Wandel aus (Spontanmutationen  $10^{-7}$ ) und setzt voraus, daß er vernachlässigbar (d.h. nicht carcinogen) ist, so ergibt sich in einer Durchschnittspopulation noch ein Krebsrisiko durch den ausgeschalteten Repair, das wir zur Abschätzung einmal mit 1% beziffern wollen.

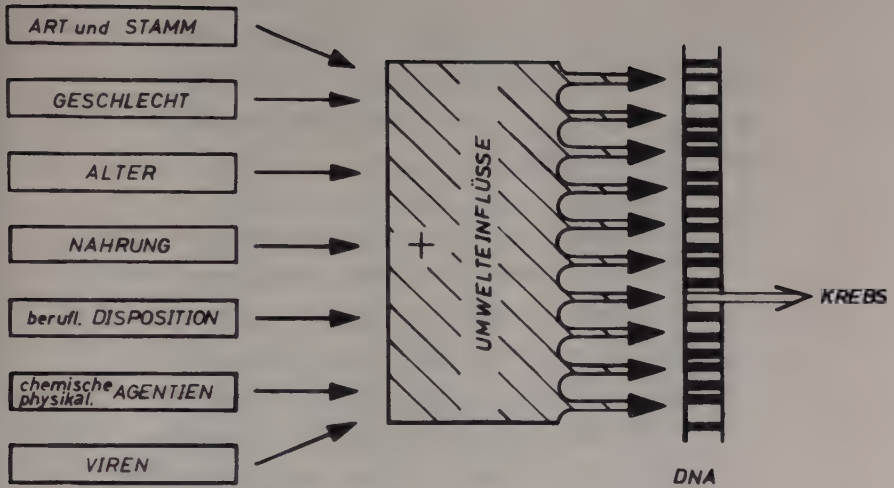


ABB.: B. III. 2. b.)

Die DNA ist ständigen Einflüssen ausgesetzt, die sie verändern. Ein ganz bestimmter Abschnitt dieser DNA ist für den Repair verantwortlich und dessen Ausfall bedeutet Krebs.

Sieht man die Umwelteinflüsse als einen ständigen Beschuß der DNA an, so muß man entsprechend eine Treffermöglichkeit von 1% annehmen, die als sicher carcinogen wirksam gilt. Bei der hohen Anzahl von Treffern im Laufe eines Lebens scheidet die Möglichkeit eines zufälligen Treffers unter 99 Fehlschüssen aus, so daß man in diesem Modell

folgen könnte :

1% des DNA Materials ist für den Repair zuständig.

Es ist also durchaus denkbar, daß auf der DNA spezifische Gene vorhanden sind, die die Cancergenese bedingen. Dabei kann man sich nur auf den Repair beschränken.

- Folgerung :

Bei Kenntnis der Länge der DNA-Helix und der Anzahl der Gene könnte man automatisch auch die Länge der Gefahrenzone an der DNA (1%) und die Anzahl der gefährdeten Gene. Bei genauer Kenntnis der Molekülstruktur der Reparasen und der entsprechenden Bildungsstätten der t-RNA an der DNA (über die Struktur der Reparasen ist die Sequenz der entsprechenden DNA-Synthesestellen zu ermitteln) müßte es möglich sein, einen DNA-Bezirk zu ermitteln, bei dessen Ausfall Krebs entsteht und dessen genaue Lage zu ermitteln (an welchem Chromosom und an welcher Stelle). Wobei auch Vergleiche von Tierchromosomen, deren Besitzer keinen Krebs bekommen, mit solchen, die krebsempfindlich sind, weiterführen könnten (das entsprechende Chromosom haben dann nur Arten, die krebsempfindlich sind).

Würden allerdings die Reparasen "schaden-spezifisch" von der Zelle an jeweils anderen Stellen der DNA abgelesen, so verändert sich die Lage der Gefahrenzone maximal so häufig,

wie es verschiedene Krebsarten gibt  
(Blasenkrebs, Bronchialkrebs ....).

" Eine Persistenz der DNA-Bindung während der gesamten Cancerogenese konnte, soweit bisher untersucht, nur bei einigen Cancerogenen nachgewiesen werden, so daß angenommen werden kann, daß zelluläre Reparaturmechanismen und deren eventuelle Schädigung durch das Cancerogen eine wichtige Rolle bei der Cancerogenese spielen." 54.)

Außerdem fand man :

" Koffein sensibilisierte in vitro kultivierte Zellen gegenüber Nitrosomethylharnstoff vermutlich durch Hemmung des Repairs." 55.)

### 2.3. Virustheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'

Wendet man die Forderung 'Krebs braucht Zeit' auf die Virustheorie an, so muß man die Initiierung und die Promotion voneinander unterscheiden.

Die Phase der Initiierung beginnt mit dem Eindringen des Carcinogens in die Zelle. Dadurch werden entweder Viren in der DNA-Bindung aktiviert oder die Produktion der Viren induziert.

Gibt man eine große Menge Carcinogen so werden möglicherweise viele Viren aktiviert und damit Krebs induziert. Bei kleineren cancerogenen Mengen ist die Wahrscheinlichkeit geringer, was naturgemäß mehr Zeit erfordert.

Dies kann man sich so vorstellen, daß das Cancero-  
gen bei der Freisetzung oder Induktion von Viren  
unverändert bleibt (vergleichbar mit der Wirkung  
eines Katalysators) und dadurch nacheinander mehrere  
Viren freisetzt oder deren Produktion induziert. Nach  
dem Erreichen einer bestimmten Viruskonzentration  
schließt sich eine Phase an, in der die aktiven Viren  
in den Stoffwechsel eingreifen und die Zelle dann  
transformieren bis zu sichtbaren Veränderungen, die  
es gestatten, diese Zelle als Carcinomzelle zu  
diagnostizieren.

Definitionsgemäß ist die Zeit vom Eindringen des  
Carcinogens in die Zelle bis zur Virusinduktion die  
Phase der Initiierung, die irreversibel sein muß,  
während die darauffolgende Phase bis zum Erkennen  
der Carcinomzelle die Promotionsphase darstellt.

#### 2.4. Genetische Regulationstheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'

Das Carcinogen als Regulatormolekül, das den Re-  
pressor des ersten Kreises  $E_2$  inaktiviert, muß dazu  
in die Zelle eindringen. Dabei kann man die Zeit  
vom Eindringen in die Zelle bis zur Inaktivierung  
von  $E_2$  als Initiierungsphase ansehen, die irrever-  
sibel sein muß. An diesen Zeitabschnitt schließen  
sich mehrere Schritte an, die man als Promotions-  
phase interpretieren kann :

- a.) Auf die Inaktivierung von  $E_2$  folgt die  
Produktion des Enzyms  $E_1$  .

- b.) Es folgt die Induktion der Synthese des Regulatormoleküls von Kreis 2.
- c.) Dieses Molekül kann mit dem inaktiven Apo-repressor kombiniert den aktiven Repressor bilden, der dann die Synthese des Enzyms  $E_2$  stoppt.
- d.) Dadurch wird die Produktion von  $E_1$  völlig freigegeben.

Unter der Annahme,  $E_2$  sei in die Wachstumskontrolle integriert, tritt nun

- e.) ein ungebremstes Wachstum auf bis zu erkennbaren Veränderungen der Zelle.

Durch die Notwendigkeit dieser Schritte läßt sich dann auch das Verhältnis der Dauer von Initiierung und Promotion erkennen. Die Schritte a.) - e.) müssen reversibel sein.

## 2.5. Immuntheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'

### Forderung a.)

Ein Carcinogen sorgt für die Transformation normaler Zellen in Tumorzellen und schädigt die Immunabwehr (Immunosuppression) irreversibel.

Diese Definition der Theorie sagt nichts über den Vorgang der Transformation von Zellen in Tumorzellen aus.

Bringt man nun ein Carcinogen auf die Haut und läßt es dort 'Minuten bis Stunden' wirken, so muß die Transformation und die Schädigung der Immunabwehr

in dieser Zeit erfolgen, da beide Schritte die Anwesenheit des Carcinogens benötigen. Diesen Zeitabschnitt kann man als Initiierung deuten.

Vom Absetzen des carcinogenen Reizes bis zu registrierbaren Veränderungen muß dann noch einmal Zeit vergehen, die man dann als Promotionsphase annehmen muß. Während des ersten Zeitabschnittes muß die Schädigung bzw. Transformation irreversibel werden. Setzt man einen unterschwelligen carcinogenen Reiz und appliziert danach einen Promotor oder ein Cocarcinogen, so wäre es denkbar, daß in der Initiierungsphase zwar Zellen transformiert werden, aber keine irreversible Schädigung des Immunsystems erfolgt, während in der Promotionsphase der Promotor das Immunsystem schädigt, das bis zu diesem Zeitpunkt noch in der Lage war, die transformierten Zellen unter Kontrolle zu halten. Es folgt dann das unkontrollierte erkennbare Wachstum. Die Schädigung durch den Promotor muß reversibel sein, was dadurch nicht bewiesen werden konnte.

#### Forderung b.)

Es gibt ständig Tumorzellen, die vom Immunsystem 'geschluckt' werden. Das Carcinogen schädigt nur das Immunsystem, das dann die Kontrolle über die Tumorzellen verliert, was Tumorstadium zur Folge hat.

Die Immunosuppression wäre danach die einzige Funktion, die das Carcinogen hätte.

Dieser Schritt stellt dann die Initiierungsphase dar bei Gabe einer hohen Dosis Carcinogen, während die Zeit bis zur Erkennbarkeit von Tumorzellen die Promotion sein muß. Bei Gabe einer unterschwelligen Dosis Carcinogen würde das Immunsystem dann zwar irreversibel geschädigt, muß aber trotzdem noch knapp in der Lage sein, die Tumorzellen abzuwehren. Durch eine Gabe Cocarcinogen würde man dann den letzten Anstoß zur Carcinogenese erreichen und das Immunsystem noch einmal schädigen. Diese zweite Schädigung muß jedoch reversibel sein. Dann allerdings müßte man mit genügend hoher Dosierung eines Promotors allein das gleiche Ziel erreichen; daß heißt alle Promotoren müssen danach Carcinogene sein, was nur bei einem Teil zutrifft.

## 2.6. Mutationstheorie im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'

Die Initiierungsphase ist irreversibel und kann vom Beginn des carcinogenen Reizes bis zu somatischen Mutationen gesehen werden. Diese Mutationen müssen auch wachstumsregulierende Genpartien erfassen. Von einer bestimmten Konzentration Carcinogen in der Zelle ab ist die Wahrscheinlichkeit, daß ein Molekül in die Nähe eines wachstumsregulierenden Genabschnittes gelangt, groß genug um eine gute Ausbeute zu erzielen. Dies läßt sich wiederum aus der Dosis-Wirkungs-Beziehung klar erkennen.

Da die Zelle die Möglichkeit hat, diese Schäden somatisch an die Tochterzellen weiterzugeben, beginnt die Promotionsphase von der anfänglichen Schädigung der DNA ab bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Zelle zu erkennbaren Veränderungen entartet, was einem Einsatz des mutierten Gens im Stoffwechsel gleich kommt. Dabei kann unter Umständen wegen der mehrfachen Codierung eine recht lange Periode verstreichen. Bei Gabe einer unterschwelligen Dosis Carcinogen treten dann irreversible Mutationen auf, die sich jedoch im Stoffwechsel nicht bemerkbar machen. Erst durch die Gabe eines Promotors erreicht man eine Erhöhung der Stoffwechselrate, was dann auch einen vollen Einsatz der mutierten Nucleotide zur Folge hat, wodurch die Zelle dann erkennbare Veränderungen zeigt, also entartet. Für diese Vorgänge wird Zeit benötigt.

## 2.7. Resonanztransfer im Hinblick auf das Charakteristikum 'Krebs braucht Zeit'

Als Initiierungsphase ist der Zeitraum zu verstehen, in dem die Biosignale durch die Wechselwirkung mit dem Cancerogen ihre Zellspezifität verlieren. Anschließend "verstehen" sie die nicht transformierten Zellen nicht mehr.

Der Zeitraum von der Aufgabe der Zellspezifität bis zur Erkennbarkeit der Malignität ist die Promotionsphase.

### 3. Die Carcinogenese braucht Zellteilungen

Diese Forderung muß für alle Tumorthorien in gleichem Maße gelten und kann mit allen Theorien auch gut erklärt werden. Ohne Zellteilungen könnte ein Tumor nicht maligne sein. Für einen Primärtumor kann man für die Zellteilungen fordern, daß eine systematische Wachstumsabweichung von der Norm erst erkannt werden kann, wenn bei einem Gewebe eine Abweichung von etwa 1% von der natürlichen Größe auftritt.

Als das Volumen einer Zelle kann man etwa  $10^{-12} \text{ cm}^3$  annehmen.  $1 \text{ cm}^3$  umfaßt folglich  $10^{12}$  Zellen.

Bei einer Abweichung von 1% von der natürlichen Größe bedeutet das für ein Gewebestück von  $1 \text{ cm}^3$ , daß etwa  $1/100 \text{ cm}^3$  zusätzlich gewachsen ist. Das entspricht  $10^{12}/100 = 10^{10}$  zusätzlichen Zellen. Dafür sind  $x$  Zellteilungen notwendig, wobei gilt :

$$2^x = 10^{10}$$

oder  $x \cdot \log 2 = 10$

$$x \cdot 0,30103 = 10$$

$$x = 10/0,30103 \quad 33 \text{ Teilungen}$$

Von der Transformation einer Zelle bis zum registrierbaren Tumor werden folglich ca. 30 Zellteilungen oder  $10^{10}$  Zellen benötigt. Dieser Betrachtung liegt die Annahme eines gleichmäßigen Wachstums frei von anderen Einflüssen zugrunde.

Die Forderung von 30 Zellteilungen wurde auch von anderen Autoren erhoben. 41.)

Eine weitere Stütze :

" Bei der akuten Leukämie gilt als Kriterium der Vollremission ein Knochenmarkbefund mit weniger als 5% Parablasten ( $M_1$ -Knochenmark) und ein Verschwinden der Parablasten aus Blut, Liquor und Organen.

Ein Leukämierезidiv ist gekennzeichnet durch ein Knochenmark mit über 25% Parablasten ( $M_3$ -Knochenmark), ein Blutbild ( $H_3$ -Hämogramm) mit über 5% Parablasten pro  $mm^3$ , weniger als 500 Granulozyten pro  $mm^3$  und weniger als 7 g % Hämoglobin, eine die Nabelhöhe überschreitende Hepatosplenomegalie, sichtbare Lymphknotenbeteiligung oder andere leukämische Infiltrate.

Ein 30 kg schweres Kind mit akuter Leukämie hat etwa  $2 \times 10^{12}$  Leukämiezellen im Körper, die wirksamste Chemotherapie vernichtet aber nur 99,7% der Leukämiezellen (Wilcox 1967). Dabei wird dann die Zahl der malignen Zellen auf  $6 \times 10^9$  reduziert. Klinisch besteht eine Remission ohne Symptome und ohne nachweisbare maligne Zellen in Blut und Knochenmark. Vereinzelt übrig gebliebene Zellen an therapeutisch weniger zugänglichen Stellen, wie ZNS-Raum, Hoden, Niere, Leber, Milz u.a. (Mathé et al., 1966), vervielfältigen sich wieder und bei einer Zellzahl von  $10^{12}$  Leukämiezellen zeigt sich erneut das Rezidiv." 26.)

Nicht nur die Anzahl der Zellteilungen bis zum erkennbaren Tumor können in der Carcinogenese wichtig sein, sondern die Teilungsphasen selbst, in denen eine Initiierung stattfinden soll :

" Sie gelingt nicht oder nur kaum, wenn man versucht, ruhende Zellen ( $G_0$ ) eines zugewachsenen Zellrasens zu transformieren. Behandelt man dagegen eine Zellkultur, die noch nicht ihre höchste Populationsdichte erreicht hat und deren Zellen sich deswegen noch teilen, dann gelingt die Transformation (Sachs) 48.)"

Als Ursache dafür, warum ruhende Zellen ( $G_0$  Phase) weniger empfindlich sind als proliferierende, kann man einmal Reparaturen annehmen, die in ruhenden Zellen mehr Zeit haben, einen Schaden auszubessern, und zum anderen binden Zellen in den Teilungsphasen mehr Carcinogen als ruhende Zellen wegen des höheren Gehaltes an DNA und RNA.

#### 4. Die Schädigung wird an Tochterzellen weitergegeben

##### 4. 1. Literatur

" Es ist durchaus gleichgültig, wie lange man nach der Applikation einer unerschwelligen Carcinogendosis (Initiierung mit DMBA) mit der Crotonöl-Nachbehandlung wartet. Ob man sofort damit beginnt oder erst nach 40 Wochen, die Latenzzeiten bleiben gleich und auch die Tumorausbeuten. Dies bedeutet, daß die einmal transformierten Zellen erhalten bleiben. Diese Stabilität ist eigentlich sehr erstaunlich, denn während 40 Wochen hat sich die Population der Epidermiszellen sehr oft erneuert, und die ursprünglich mit Carcinogen behandelte Zellgeneration hat längst jüngeren Zellen Platz gemacht. Die veränderten Informationen der transformierten Zellen müßten also mehrfach

weitergegeben worden sein." 48.)

Das infiltrative Wachstum ist ein Kriterium der Malignität der Tumoren, was durch rasche regellose Zellteilungen erreicht wird. Da eine Carcinomzelle als Tochterzellen auch nur Carcinomzellen hervorbringt, muß man folgern, daß die Schädigung einer Zelle als Folge der Transformation vererbt werden muß.

" Ein Carcinogen tritt in eine Wechselwirkung mit Zellbestandteilen, wie Proteine, RNA und DNA. Diese Wechselwirkungen, vielleicht die Bindung an die DNA, führen zu den Ereignissen der Initiierung, einer somatischen Mutation (oder eine entsprechend stabile Dysregulation), die einer Wachstumsentgleisung einer Zielzelle entspricht. Dieses Ereignis entgeht dem Repair und wird an Tochterzellen weitergegeben. Ob die Zellteilung aufhört oder weitergeht, hängt ab von der Erneuerungsrate des Gewebes und den Stimulantien, die das Wachstum anregen (Cocarcinogene, Hormone oder die Wundheilung). Wenn man die Reize entfernt, kann die Carcinogenese unterbrochen werden. Wenn sich die Zellen weiter teilen, wird die Wachstumsentgleisung fixiert und weiter ausgebaut. Das Wachstum initiiierter Zellen erreicht dann histologische Proportionen und wird später in Form einer Hyperplasie oder Dysplasie als Noduli sichtbar. Zu dieser Zeit läßt das Aussehen der Zellen Veränderungen erkennen, die mit neuen Eigenschaften und dem vermehrten Wachstum in Zusammenhang gebracht werden können. Ebenso zeigen die Zellen ein Spektrum neuer Eigenschaften und biochemischer Charakteristiken. Promotoren und

andere Umweltfaktoren wirken dann an Zellen mit einem veränderten Genom, indem sie weitere Mutationen erzeugen, die möglicherweise für die Carcinogenese relevant sind. Mutationen und Umwelteinflüsse führen zu Dysregulationen in der Funktion anderer Gene. Neue Phänotypen werden auf der Basis neuer Wachstumschübe ausgebildet und weiteren genotypischen und phänotypischen Änderungen unterworfen. Die Reihenfolge der Selektion führt zu einer progressiven Verselbständigung der Zellen von der Wachstumskontrolle und der Immunabwehr. Die erfolgreichen Konkurrenten werden dann zu autonomen und invasivem Wachstum fähig."41.)

#### 4.2. Kritische Betrachtung der Tumorthorien in Hinblick auf die Vererblichkeit des Schadens

- a.) Bei der Mutationshypothese ist die Vererblichkeit des Schadens unmittelbar einzusehen.
- b.) Die Virustheorie läßt sich dahingehend erklären, daß ein einmal aktiviertes Virus auch in der Tochterzelle aktiviert bleibt.
- c.) Die genetische Regulationshypothese muß zusätzlich postulieren, daß die Inaktivierung des Wachstumsenzymys erhalten bleibt, sobald sie einmal erfolgt ist. Der Pitot-Heidelberger-Mechanismus läßt eine solche Charakteristik durchaus zu, jedoch muß kritisch erwähnt werden, daß es sehr verwunderlich wäre, wenn der empfindliche Auslösungsprozeß für die Inaktivierung des Enzyms nicht permanent -

bereits durch kleinste Störungen - stattfände. Dieses labile Enzymgleichgewicht nach Pitot und Heidelberger erklärt die Vererblichkeit letztlich auf Kosten der Stabilität des Systems und erscheint sehr fragwürdig.

Die Immuntheorie sagt aus, daß Krebs permanent vorhanden ist, was bedeuten würde, daß sich lediglich Zellen teilen unter Weitergabe ihres Erbgutes an die Tochterzellen, die immer im Organismus vorliegen. Die eigentliche Schädigung bei der Carcinogenese betrifft dabei das Immunsystem und nicht die Tumorzellen. Daraus ergibt sich, daß eine Schädigung nicht an Tochterzellen weitergegeben wird, weil lediglich das Immunsystem einen Schaden dabei aufweist, und die Forderung der Weitergabe der Schädigung an Tochterzellen braucht deshalb von der Immuntheorie per definitionem nicht erfüllt zu werden.

Die Resonanzhypothese der Carcinogenese fordert ebenfalls eine Wechselwirkung zwischen dem Carcinogen und einem Biorezeptor, die mit einem irreversiblen Informationsverlust verbunden zu einem Zusammenbruch der Wachstumsregulation führt.

Dabei wird nicht nur die Forderung der Weitergabe der Schädigung an Tochterzellen dadurch erfüllt, daß sich der Verlust der Wachstumsregulation im genetischen Material (RNA oder DNA) manifestiert. Deshalb gilt hier das gleiche wie für die Mutationshypothese. Damit wird auch die Eigenheit des Verlustes der Wachstumskontrolle, also der Grund zur irregulären Bildung einer Tochterzelle weitergegeben.

5. Die Cancerogenese wird durch Faktoren beeinflusst,  
die selbst nicht cancerogen wirken

5.1. Art und Stamm

5.1.1. Literatur

a.) Die Art

"In der Tabelle sind einige Experimente zusammengestellt, die die Applikation einer Lösung von 3,4-Benzpyren auf die Haut verschiedener Tierarten zur Erzeugung von Tumoren zum Inhalt hatten. Man kann daran nun sehen, daß 3,4-Benzpyren stark carcinogen für Mäuse, aber nur sehr schwach carcinogen für Ratten ist, bei gleichen experimentellen Bedingungen." 8.)

| Behandelte Tierart | Applikation                                      | Anzahl der Tumoren         | Nr. |
|--------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|-----|
| Mäuse<br>100       | 0,75% Benzene + Paraffin<br>2 X pro Woche        | 82                         | 1   |
| 100                | 0,3 % Aceton<br>2 X pro Woche                    | 63 Papillome + Epitheliome | 2   |
| Kaninchen<br>20    | 0,5% Benzene<br>3 X pro Woche                    | 11 Carcinome               | 3   |
| 13                 | 0,5% Aceton Xylene oder Benzene<br>2 X pro Woche | 2                          | 4   |
| Ratten<br>10       | 1% Benzene<br>2 X pro Woche                      | 0                          | 5   |
| 10                 | 0,5% Benzene 2X pro W.                           | 1                          | 6   |
| Meerschw.          | 1% Benzene 2X pro W.                             | 0                          | 7   |

Tabelle: aus 8.)

" Es gibt eine Speziesabhängigkeit bei der Carcinogenese. Nicht alle Arten reagieren auf das gleiche Carcinogen gleich empfindlich. Zum Beispiel produzieren Azo-Farbstoffe Leberkrebs bei Ratten, aber bei anderen Arten nicht." 13.)

b.) Der Stamm

" Ein anderer wichtiger Faktor ist die genetische Ausstattung eines Tieres. Einige Maus-Stämme sind völlig widerstandsfähig gegen bestimmte Carcinogene, während sich in allen Mäusen eines anderen Stammes, der mit dem gleichen Carcinogen behandelt wurde, Tumoren entwickeln. Es gibt Stämme, die spontan zu 100% Leukämie entwickeln, während bei anderen Maus-Stämmen diese Krankheit nur nach einer Behandlung mit Carcinogen oder ionisierenden Strahlen beobachtet wurde." 13.)

Bei dem Vergleich zweier verschiedener Mäusestämme machte man ähnliche Beobachtungen bei der Hautcarcinogenese. So fand man, daß einer der beiden Stämme wesentlich resistenter gegenüber Carcinogenen war als der andere Stamm der Mäuse. 7.)

" Ähnliches fanden Poel et al., die die Empfindlichkeit von 7 Inzuchtstämmen von Mäusen gegenüber der Applikation von 3,4-Benzpyren verglichen. Sie beobachteten, daß drei der Stämme empfänglicher für die Tumorinduktion waren, als die restlichen 4 Maus-Stämme." 8.)

5.1.2. Virustheorie aus der Sicht der Abhängigkeit  
von 'Art und Stamm'

Betrachtet man die Virustheorie unter dem Aspekt der Abhängigkeit von Art und Stamm, so kann man mehrere Möglichkeiten der Deutung geben :

- a.) Man nimmt in verschiedenen Stämmen verschiedene Viren an, dann kann man jede Abweichung von einem Vergleichsstamm auf die unterschiedlichen Viren zurückführen.

Diese Möglichkeit scheidet mit großer Wahrscheinlichkeit aus. 18.)

- b.) Man nimmt in verschiedenen Stämmen gleiche Viren an. Dann ist die Verschiedenheit der Initiierung durch speziesspezifische zelluläre Eigenheiten bedingt, beispielsweise genetische oder hormonale Faktoren.

Von der Virologie weiß man, daß sich Tumorigene grundsätzlich nicht von den klassischen tierpathogenen Viren unterscheiden. So gehören die Leukosarcomviren zur gleichen Gruppe wie die Grippeviren. Sogar Viren der gleichen Art können sowohl onkogen als auch zelltötend wirken. Von den halsschmerz-erzeugenden Adenoviren gibt es Typen, die bei neugeborenen Hamstern Tumoren erzeugen. Hierbei zeigt sich eine klare Abhängigkeit der Pathogenität der Viren von der Wirtsart.

Die Beobachtung einer Abhängigkeit der Cancerogenese von Art und Stamm läßt sich also mit der Virustheorie vereinbaren.

### 5.1.3. Genetische Regulationstheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'

Versucht man die Abhängigkeit der Cancerogenese von Art und Stamm mit der Genetischen Regulationstheorie zu erklären, so muß sich eine Abweichung bei der Empfindlichkeit gegenüber einem Carcinogen in einem Faktor des Regelkreises widerspiegeln. Man geht in verschiedenen Stämmen von verschiedenen Repressoren aus, wobei man das Enzym  $E_2$  variieren muß. Da die Regulatoren und Operatoren Gene sind, kann man bei unterschiedlichen Arten und Stämmen eine gewisse Variabilität der Gene annehmen.

Auch mit der Genetischen Regulationstheorie kann man auftretende Unterschiede in der Cancerogenese erklären, indem man sie auf genetische Unterschiede zurückführt.

### 5.1.4. Immuntheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'

Auch die Immuntheorie bietet mehrere Möglichkeiten für die Erklärung der Art- und Stammabhängigkeit der Cancerogenese :

a.) Die Immunabwehr ist stammspezifisch.

Dadurch ließe sich eine unterschiedliche Immunosuppression des gleichen Carcinogens bei unterschiedlichen Stämmen und Arten erklären.

b.) Die Immunabwehr ist bei verschiedenen Arten und Stämmen gleich, aber die Malignität des zu erzeugenden Tumors verschieden stark.

Mit der Immuntheorie kann man ebenfalls auftretende Varianten der Tumorentstehung ausreichend erklären.

5.1.5. Mutationstheorie aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'

Auf der Suche nach einem oder mehreren Tumorgenen forderte man, daß es möglich sein müsse, diese Gene in ein Tier einzukreuzen oder auch wieder herauszuzüchten. Man brauchte nur immer solche Tiere weiterzuvermehren, die eben einen bestimmten Tumor tragen. Maud Slyde konnte bei über 200 000 Mäusen alle aus der Humanpathologie bekannten Tumoren nachweisen. Ohne gezielte äußere Einwirkung bekamen diese Tiere spontan Tumoren, wenn sie genügend alt geworden waren. Ein Krebsgen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Die Tumorgenetiker sind sich heute darin einig, daß die Entstehung von Krebs von sehr vielen Faktoren abhängt.

Die Mutationstheorie sagt aus, daß carcinogene Reize Mutationen auslösen, wobei Mutationen in wachstumsregulierenden Partien des Genmaterials für die neoplastischen Eigenschaften verantwortlich sein sollen. Bei unterschiedlichen Arten und Stämmen kann man annehmen, daß

- a.) Unterschiede in der DNA vorliegen und damit verbunden, eine unterschiedliche Mutagenität gegenüber carcinogenen Reizen besteht;
- b.) zwar die DNA gleich sein kann, aber eine unterschiedliche Promotionsphase sich anschließen kann, bedingt durch verschiedene Stoffwechsellagen.

Auch die Mutationstheorie bietet genügend Möglichkeiten, das Phänomen der Abhängigkeit der Cancerogenese von Art und Stamm ausreichend zu erklären.

5.1.6. Resonanztransfer aus der Sicht der Abhängigkeit von 'Art und Stamm'

Auch hier bieten sich mehrere Möglichkeiten der Erklärung an :

- a.) Verschiedene Zellen haben verschiedene Biosignalmuster, die auch speziesspezifisch sein können.
- b.) Auch eine unterschiedliche Selektivität ist denkbar. Nimmt man eine Mutationsrate (M) von  $10^{-7}$  an und multipliziert mit der Anzahl der Tage in 80 Jahren ( $T_{80}$ ), so erhält man den fehlcodierten Teil der DNA ( $M_{DNA}$ ) im Verlaufe eines 80 Jahre dauernden Lebens :

$$M \times T_{80} = M_{DNA}$$
$$10^{-7} \times 2,9 \times 10^4 = 2,9 \times 10^{-3}$$

Etwa 1/1000 der DNA wird also mutiert.

Für die Selektivität (S) erhält man :

$$M \times T_{80} = \frac{1}{S}$$
$$S = \frac{1}{M \times T_{80}} = \frac{1}{2,9} \times 10^3$$

Die Selektivität darf nicht größer als  $10^3$  sein, damit sich Spontanmutationen nicht auf die Steuerung der Zelle durch die Biosignale auswirken.

Bei unterschiedlicher Genstruktur kann man Unterschiede in der Mutationsrate annehmen und damit auch in der Selektivität, was eine unterschiedliche

Reaktion auf eine carcinogene Störung der Biosignale beinhaltet. Die Zellen eines Stammes oder einer Art mit einer hohen Selektivität werden also empfindlicher auf Carcinogene reagieren als solche mit niedrigerer Selektivität.

## 5.2. Geschlecht

### 5.2.1. Literatur

Bei der Tumorinduktion treten öfters Unterschiede auf, die vom Geschlecht der Versuchstiere abhängen. Vor allen Dingen in der Tumorausbeute werden diese Unterschiede deutlich.

Bei kleineren Dosen 3,4-Benzpyren reagierten die männlichen Tiere eines Stammes mit einer empfindlicheren Reaktion als die weiblichen Tiere des gleichen Stammes. 28.)

Diese Beobachtung konnte auch bei anderen Kohlenwasserstoffen bestätigt werden. 25.)

Eine andere Arbeit beschreibt eine Bevorzugung vor allem der weiblichen Mäuse eines Stammes bei der Induktion von Hepatomen. 1.)

" Viele Tumoren sind auf Hormone angewiesen.

Ein besonders dramatisches Beispiel hat Foulds bei Mäusen beobachtet : spontane Mammeccarcinome wuchsen stark während einer Schwangerschaft, nach der Geburt verlangsamten sie das Wachstum oder bildeten sich sogar wieder zurück. Bei der nächsten Schwangerschaft jedoch setzte eine neue Wachstumswelle ein." 48.)

" Das Wachstum von experimentell erzeugten und von ca. 30% der menschlichen Mammacarcinome ist durch endokrine Maßnahmen beeinflufßbar. So ist z.B. bekannt, daß die exogene Zufuhr von Östrogenen das Wachstum von Mammacarcinomen sowohl inhibieren als auch fördern kann." 49.)

" Acetylaminofluoren ist bei der Erzeugung von Hepatomen auf die Anwesenheit von Thyroxin und Testosteron angewiesen." 48.)

Daraus folgert Ryser :

"Daher können Hormone sicher als Promotoren wirken, aber es ist nicht bekannt, ob sie die Carcinogenese initiieren können durch eine Überstimulierung ihrer Zielzellgewebe. Hormonal bedingter Krebs kommt nur in Zielorganen der Hormone vor und wird eingeleitet von einer normalen Proliferation dieser Gewebe." 41.)

#### 5.2.2. Chromosomenabhängigkeit

Bei einer Chromosomenabhängigkeit kommen die Geschlechtschromosomen in Frage :

bei männlichen Tieren xy oder xo

bei weiblichen Tieren xx

Die größere Empfindlichkeit von männlichen Tieren zu verschiedenen Kohlenwasserstoffen müßte demnach im Vorhandensein eines y-Chromosoms oder nur eines x-Chromosoms zu suchen sein. Nimmt man an, daß bei weiblichen Tieren beide x-Chromosomen identisch sind, d.h. die gleichen Gene tragen, so sind diese Merkmale doppelt codiert.

Damit sinkt die Wahrscheinlichkeit mit der gleichen Menge des gleichen Carcinogens, das bei männlichen Tieren zu 100% Sarkome erzeugt, auf 50% ab, da ein Schaden nur halb so stark ins Gewicht fällt. Dies wäre eine mögliche Erklärung dafür, daß bei Gabe von 3,4-Benzpyren 13 von 14 männlichen und nur 8 von 16 weiblichen Tieren Sarkome bekamen.

### 5.2.3. Hormonabhängigkeit

Eine Hormonabhängigkeit der Carcinogenese kann man mit dem Einfluß der Hormone auf die Enzymmuster der Zellen erklären, da Hormone die Bildung von Enzymen aktivieren.

Da männliche und weibliche Tiere ein unterschiedliches Hormonmuster bilden und über den Mechanismus der Enzyminduktion damit auch ein verschiedenartiges Enzymmuster besitzen, kann man schließen, daß diese Enzyme unterschiedlich in die Carcinogenese eingreifen. Mit der Virustheorie kann man dieses Phänomen nur erklären, wenn man annimmt, daß die Viren hauptsächlich an die Geschlechtschromosomen gebunden, aus dieser Bindung unterschiedlich freigesetzt werden, oder eine Hormonabhängigkeit der Virusinduktion besteht.

Bei der Genetischen Regulationstheorie müssen Unterschiede im Enzymmuster der Zelle vorliegen.

Bei der Immuntheorie muß eine Abhängigkeit des Immunsystems vom Geschlecht vorhanden sein.

Für die Mutationstheorie wäre dann zu fordern, daß eine Mutation am x-Chromosom vorliegen muß, die

sich bei männlichen Tieren direkt auf den Zellstoffwechsel auswirkt.

Für die Resonanzhypothese ergibt sich die Notwendigkeit einer Steuerung des interzellularen Informationsaustausches durch Hormone, die unterschiedlich wirken können. So könnten Wachstumshormone (z.B. STH) über eine Abschwächung der Signale eingreifen, was ein vermehrtes Wachstum zur Folge hätte. Stresshormone, die als Mitosehemmer wirken, können eine Verstärkerfunktion durch eine direkte Beteiligung mit eigenen Signalen am Biosignalaustausch übernehmen. Hormone, die dann die Enzymsynthese anregen müssen die Signale derjenigen Enzyme abschwächen, deren Produktion sie anregen sollen.

### 5.3. Alter

" Mit zunehmendem Alter treten in den Organen verschiedene Veränderungen auf. Die Organe werden kleiner (senile Atrophie), erscheinen durch Einlagerungen von Lipofuscin dunkelbraun (braune Degeneration bzw. braune Atrophie). Zwischensubstanzen werden abgebaut, wie z.B. die Knochensubstanz (senile Osteoporose); weiterhin treten Veränderungen am Bindegewebe auf. Abgesehen von diesen morphologisch faßbaren Altersveränderungen ist auch die allgemeine Reaktionsfähigkeit der Gewebe herabgesetzt, wie z.B. die Fähigkeit, zugrunde gegangene Zellen zu erneuern." 15.)

Der Einfluß des Alters auf die Carcinogenese ist von mehreren Autoren beschrieben worden. 3.) 7.)

Sie fanden, daß bei der gleichen Behandlung mit Methylcholanthren 3 - 4 Monate alte Mäuse viel empfindlicher reagieren als eine wesentlich ältere Versuchsgruppe, unter dem Aspekt der Latenzzeit und der prozentualen Tumorausbeute betrachtet.

Den Einfluß des Alters auf die Carcinogenese kann man nur dann deuten, wenn man das Phänomen des Alterns hinreichend erklären kann.

Ein gewisser Einfluß auf die Carcinogenese dürfte vom Wachstum der Versuchstiere abhängen, da junge Tiere, die sich noch im Wachstum befinden, einen instabilen Zustand besitzen, aus dem heraus sich kleinste Störungen nachhaltig auswirken können.

Auch die Tatsache, daß sich Tumoren in der Kindheit und Jugend maligner verhalten als im Alter, könnte mit der Instabilität des Systems zusammenhängen. Eine weitere Beobachtung zeigt den Einfluß des Alters deutlich :

"Nordling stellte fest, daß die Krebssterblichkeit mit der 6. Potenz des Alters zunimmt, wenn man allgemeine Krebsstatistiken aus England, Frankreich, Norwegen und den USA zugrunde legt." 48.)

Die Abhängigkeit vom Alter kann mehrere Ursachen haben :

- a.) Stärkere genetische und enzymatische Veränderung gegenüber dem ursprünglichen Zustand;
- b.) größere Latenzzeit bei carcinogenen Umwelteinflüssen.

#### 5.4. Nahrung und Ernährungszustand

- " Neben anderen hat Boutwell Versuche zur Hautcarcinogenese unter Mangelbedingungen gemacht. Wenn seine Mäuse nur 60% der Futtermenge, die sie "ad libitum" gefressen hätten, bekamen, dann hatten nach 16 Wochen nicht 50% der Tiere Tumoren, sondern nur 14%, und die durchschnittliche Papillomzahl pro Maus war von knapp 6 auf weniger als 2 gesunken." 48.)
- " Doch nicht immer hilft Mangelernährung gegen Tumoren: Buttergelbhepatome lassen sich nur dann induzieren, wenn die Tiere auf einer Proteinmangeldiät gehalten werden. Eine vollwertige Proteindiät schützt hier gegen die Tumorentstehung." 48.)

Die Nahrung und der Ernährungszustand können einen Einfluß auf die Induktion von Tumoren haben. Er tritt aber nur bei Verwendung von geringen Mengen Carcinogen auf. 6.) 50.)

Untersuchungen an Lebensmitteln, Genußmitteln und der atmosphärischen Luft haben gezeigt, daß Carcinogene in allen Untersuchungsobjekten mit zum Teil recht hohen Dosen ( - 20 µg/kg Speisefette und Öle ) vorlagen, so daß es nahezu unmöglich ist, kein Carcinogen mit der Nahrung aufzunehmen. 45.)

#### 5.5. Chemische und physikalische Agentien

Jedes Lebewesen ist ein Teil seiner Umwelt. In einem gewissen Ausmaß paßt es sich seiner Umwelt an. Dieser Anpassungsvorgang hat auch für die einzelne Zelle Konsequenzen, die mit Verschiebungen im Zellstoffwechsel auf eine Veränderung der Umweltbedingungen reagiert.

" Die Umwelt spielt eine erhebliche Rolle bei der Verteilung der Krebsarten in der Welt. Untersuchungen an Auswanderern haben ergeben, daß eine Krebsart, die im Abstammungsland selten auftritt und in dem Zielland der Auswanderer sehr zahlreich beobachtet wird, in eben diesem Zielland von beiden Bevölkerungsgruppen, der Urbevölkerung und den Eingewanderten, in annähernd gleichem Verhältnis schon nach kurzer Zeit statistisch erfaßt werden kann." 13.)

Auch Lebens- und Eßgewohnheiten können dabei eine Rolle spielen, da mit den Lebensmitteln nicht unerhebliche Mengen Carcinogen aufgenommen werden können. Dabei können sich Carcinogene, die am gleichen Organ angreifen ergänzen, also über die gleiche Organotropie der Wirkung verfügen. 45.)

" Carcinogene Umweltfaktoren :

a.) Physikalische Faktoren

Röntgenstrahlen, UV-Strahlen, Strahlung  
radioaktiver Substanzen

b.) Chemische Faktoren

Anorganische und organische Substanzen

c.) Biologische Faktoren

Tumurviren

Das Ausmaß der Realisierung genetischer Information wird von der nuclearen und epinuclearen Umgebung der Zelle kontrolliert.

Es gibt Hinweise, daß in den Zellen höherer Organismen epinucleare Regulationsmechanismen vorkommen." 17.)

Damit kann man die Palette der Umwelteinflüsse weiter

ausdehnen, und die Tragweite einzelner Faktoren läßt sich nicht mehr eindeutig bewerten.

Die Applikationsart eines Carcinogens kann eine entscheidende Rolle spielen.

" Wird Acetylaminofluoren einer Maus direkt auf die Haut getropft, so gelingt es nicht, durch anschließende Behandlung mit Crotonöl Papillome zu erzeugen. Sehr wohl dagegen lassen sich mit Acetylaminofluoren Hauttumoren erzeugen, wenn es verfüttert wird. Auf dem Umweg über die Leber erreichen dann aktivierte Derivate auch Hautzellen." 48.)

Auch andere Carcinogene sind in ihrer Wirkung von der Applikationsart abhängig (z.B. Blasenkrebs durch aromatische Amine. 48.) )

Cocarcinogene sind Substanzen, die selbst nicht carcinogen sind, aber mit einem Carcinogen zusammen dessen Wirkung verstärken oder die Latenzzeit erheblich senken können. Auch sie können einen starken Einfluß auf die Carcinogenese haben. Diese Cofaktoren der Carcinogenese sind nicht bis in alle Einzelheiten bekannt, so daß es durchaus möglich ist, daß Faktoren zu dieser Klasse gehören, deren Einfluß noch völlig unbekannt ist.

Auch der Gesundheitszustand des Organismus kann bei der Bildung von Tumoren eine Rolle spielen.

### Zusammenfassung:

Es wurden bekannte Hypothesen der Krebsentstehung abgehandelt. Die Charakteristika der Carcinogenese, wie sie Ryser zusammengestellt hat, lassen sich unter Verwendung verschiedener Annahmen, die teilweise aus den einzelnen Entstehungshypothesen resultieren, deuten.

Der Vergleich der Theorien mit Hilfe dieser Charakteristika ergibt zusammenfassend ein Beurteilungsschema nach der aufgeführten Tabelle.

Es zeigt sich, daß eine neue Hypothese (V), die in Marburg erarbeitet wurde, im Gesamtkonzept verschiedene Deutungsschwierigkeiten anderer Hypothesen entweder zu überbrücken oder auf andere Weise zu beheben vermag.

Die Arbeit zeigt Experimente auf, die noch ausstehen, um in einem Gesamtkonzept der Krebsentstehung ein abgerundetes, widerspruchsfreies Bild zu erhalten.

Andererseits werden bekannte Experimente auf die Frage hin untersucht, inwieweit sie mit den Hypothesen in Einklang gebracht werden können. Daraus resultieren Wahrscheinlichkeitsannahmen für die Gültigkeit und den Gültigkeitsbereich der Theorien.

Der Mutationshypothese muß aufgrund der Untersuchungen an den Theorien I - IV der größte Bereich dabei eingeräumt werden.

| Charakteristika der Carcinogenese                                                         | Tumortheorien |     |     |    |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----|-----|----|----|
|                                                                                           | I             | II  | III | IV | V  |
| 1.) Die Dosisabhängigkeit ist additiv und irreversibel                                    | (+)           | -   | -   | ++ | ++ |
| 2.) Krebs braucht Zeit                                                                    | +             | +   | -   | +  | +  |
| 3.) Die Carcinogenese braucht Zellteilungen                                               | ++            | ++  | ++  | ++ | ++ |
| 4.) Die Schädigung wird an Tochterzellen weitergegeben                                    | (++)          | (+) | +-  | ++ | ++ |
| 5.) Die Carcinogenese wird durch Faktoren beeinflusst, die selbst nicht cancerogen wirken | ++            | ++  | ++  | ++ | ++ |

I = Virushypothese

II = Genetische Regulationshypothese

III = Immunhypothese

IV = Mutationshypothese

V = Resonanzhypothese

Es bedeuten dabei: ++ = die Forderung wird gut erfüllt

+ = die Forderung wird erfüllt

() = nur mit Zusatzannahme

+- = die Theorie macht keine Aussage

- = erfüllt die Forderung nicht

### C. Literaturverzeichnis

- 1.) Anderwont, H.B., Grady, H.G. und Edwards, J.E. :  
Induction of Hepatic Lesions, Hepatomas, Pulmonary Tumors, and Hemangio-Endotheliomas in Mice with O-Aminoazotoluene.  
I.Natl. Cancer Inst. 3:131-153 (1942)
- 2.) Birks, J.B. :  
A Physical Theory of Carcinogenesis by Aromatic Hydrocarbons.  
Nature 190:232 (1961)
- 3.) Borum, K. :  
Localization of Radioactivity in Mouse Skin following one Application of C 14-labelled 9,10-Dimethyl-1,2-Benzanthracene (an Autoradiographic Study).  
Acto Unio. Int.Cancr. 16:59-62 (1960)
- 4.) Brewbaker, J.L. :  
Angewandte Genetik (Grundlagen moderner Genetik I)  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart 1967
- 5.) Clar, E. :  
Polycyclic Hydrocarbons  
New York : Academic Press 1964
- 6.) Clayson, D.B. :  
Chemical Carcinogenesis  
Churchill Press, London 1962 S.70
- 7.) Cowdry, E. u. Suntzeff, V. :  
Influence of Age on Epidermal Carcinogenesis induced by Methylcholantrene in Mice  
Yale I. Biol. Med., 17, 47-58 (1944)

- 8.) Daudel, P. u. Daudel, R. :  
Chemical Carcinogenesis and Molecular Biology  
Interscience Publishers 1966
- 9.) Edelman, G.M. :  
The Structure and Function of Antibodies  
Scientific American August 1970
- 10.) Eisinger, J. u. Shulman, R.G. :  
Excited Electronic States of DNA  
Science 161:1311 (1968)
- 11.) Farber, E. :  
Biochemistry of Carcinogenesis  
Cancer Research 28:1859-1869 (Sept. 1968)
- 12.) Franke, R. u. Büchner, M. :  
Zusammenhänge zwischen Elektronenübergangsenergie,  
karzinogener Aktivität und hydrophober Eiweißbindung  
polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe.  
Arch. Geschwulstforsch. 37:45-52 (1971)
- 13.) Gelboin, H.V. :  
Carcinogenesis, the Environment, and Gene Action  
New Horizons for Radiologists Lecture  
Radiology 99 : 251-263 (1971)
- 14.) Hammett, H.F. :  
Advanced Quantum Chemistry  
Addison-Wesley P.C., Reading, Massachusetts S.197 (1965)
- 15.) Hamperl, H. :  
Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der  
Pathologischen Anatomie  
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York  
28.Aufl. (1968)

- 16.) Harbers, E. :  
Nucleinsäuren (Biochemie und Funktionen)  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1969
- 17.) Hecker, E. :  
Biochemische und molekular-biologische Probleme  
der Tumorgenese  
Auszüge aus dem Vortrag, gehalten anlässlich des  
2. Deidesheimer Gespräches
- 18.) Huebner, R.J., Todaro, G.J. :  
Oncogenes of RNA Tumorviruses as Determinants  
of Cancer  
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 64:1067-1094 (1969)
- 19.) Humphrey, J.H., White, R.G. :  
Kurzes Lehrbuch der Immunologie  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1971 3.Aufl.
- 20.) Jerne, N.K. :  
The Immun System  
Scientific American Vol. 229 No. 1:52-60 (1973)
- 21.) Joklik, W.K. :  
The Intercellular Uncoating of Poxvirus DNA  
I. The Fate of Radioactively-labeled Rabbitpox Virus  
I. Molecular Biol. 8:263-276 (1964)
- 22.) Kalmus, H. :  
Genetik (Ein Grundriß)  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966 1.umgearb.Aufl.
- 23.) Karlson, P. :  
Kurzes Lehrbuch der Biochemie  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, 7.neubearb.Aufl.

24.) Kuhn, H. :

Entstehung des Lebens : Bildung von Molekülgesellschaften  
Forschung 74

Fischer Taschenbuch Verlag 1973 S.78-104

Überarb. Nachdruck der Zeitschr. Angewandte Chemie 84  
Heft 18 : 838-862 (1972)

25.) Lacassagne, A., Zajdela, F. u. Buu-Hoj, N.P. :

Sur la différence de susceptibilité entre les sexes,  
dans la production de sarcomes par les hydrocarbures  
polycyclique, chez les souris XVII

Compt. Rend. Soc. Biol., 152: 1312-4 (1958)

26.) Lampert, F. :

Krebs im Kindesalter (Leitfaden der Pädiatrischen  
Onkologie)

Verlag Urban und Schwarzenberg München Berlin Wien  
1972, 2.überarb. Aufl.

27.) Law, L.W. :

Studies of the Significance of Tumor Antigens in  
Induction and Repression of Neoplastic Diseases :  
Presidential Address

Cancer Research 20 No. 1 : 1-21 (1969)

28.) Leiter, J. u. Shear, M.J. :

Quantitativ Experiments on Production of Subcutaneous  
Tumors in strain a Mice with Marginal Doses of  
3,4-benzpyrene

I. Nat. Cancer Inst. 3:455-477 (1943)

29.) Mason, R. :

On the Nature of the Interaction of Biologically Active  
Agents with Tissue Constituents

Acta Un. Int. Contra Cancrum 15 : 650-651 (1959)

- 30.) Popp, F.A. :  
Ein Modell der Karzinogenese  
Zeitschrift für Strahlentherapie Urban und Schwarzenberg  
144, 2:208-215 (1972)
- 31.) Popp, F.A., Schaumlöffel, E., Böhm, P., Herrmann, K.,  
Kramer, J. :  
Biosignale zur Steuerung des Zellstoffwechsels  
(Eine Resonanzhypothese der Karzinogenese)  
Münch. med. Wschr. 116, 8:381-384 (1974)
- 32.) Popp, F.A., Böhm, P., Herrmann, K., Kramer, J. :  
Zur Resonanzhypothese der Karzinogenese bei  
polyzyklischen Kohlenwasserstoffen  
Z. Naturforsch. 29c : 92-93 (1974)
- 33.) Popp, F.A. :  
Einige Möglichkeiten für Biosignale zur Steuerung  
des Zellwachstums  
Arch. Geschwulstforsch., Band 44, Heft 4 : 295-305 (1974)
- 34.) Popp, F.A. :  
Elektronische Struktur und karzinogene Aktivität von  
3,4-Benzpyren und 1,2-Benzpyren  
Z. Naturforsch. 27 b, (1972) S. 850
- 35.) Popp, F.A. :  
Weak Quantisation  
J. Math. Phys. 14 (1973) S.604
- 36.) Popp, F.A. :  
MO-Rechnungen an 3,4-Benzpyren und 1,2-Benzpyren  
legen ein Modell zur Deutung der chemischen Karzino-  
genese nahe  
Z. Naturforsch. 27b, (1972) S. 731

- 37.) Popp, F.A. :  
Zur Resonanzhypothese der Karzinogenese :  
Triplett-Triplett-Resonanztransfer als Ursache der  
Wachstumsregulation der Zellen  
Z. Strahlentherapie 146, 5:582-589 (1973)
- 38.) Popp, F.A. :  
Zur Deutung der Karzinogenität aus dem UV-Spektrum  
von 3,4-Benzpyren und 1,2-Benzpyren  
Z. Naturforsch. 28c, (1973) S.165
- 39.) Pullman, A. u. Pullman, B. :  
Advances in Quantum Chemistry  
Acad. Press Vol. 4 New York (1968)
- 40.) Reid, C. :  
Excited States in Chemistry and Biology  
Butterworth's Scientific Publications  
London (1957) S.116
- 41.) Ryser, H. J.-P. :  
Medical Progress : Chemical Carcinogenesis  
The New England Journal of Medicine Vol. 285  
No.13 : 721-734 (1971)
- 42.) Sauer, G. :  
Tumorstoffe und Krebsentstehung  
Umschau 72 Nr.22 : 717-720 (1972)
- 43.) Sauer, G. :  
Die Bildungsweise von Viren  
Forschung 72 (Nachdruck der Zeitschrift Angewandte  
Chemie) 82 Nr.18 : 723-729 (1970)

- 44.) Scherer, E. :  
Strahlentherapie (Eine Einführung)  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1.Aufl. 1967
- 45.) Schmähl, D. :  
Chemische Karzinogene in der Umwelt des Menschen  
Auszüge aus den Vorträgen, gehalten anlässlich des  
2. Deidesheimer Gespräches
- 46.) Siegenthaler, W. :  
Klinische Pathophysiologie  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1970, 1.Aufl.
- 47.) Spieß, H. :  
Impfkompodium  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973, 1.Aufl.
- 48.) Süss, R., Kinzel, V., Scribner, I.D. :  
Krebs (Experimente und Denkmodelle)  
Heidelberger Taschenbücher, Springer Verlag Berlin,  
Heidelberg, New York 1970
- 49.) Tanneberger, St., Rieche, K., Butschak, G., Görlich, M.,  
Magdon, E., Schremmer, C.-N., Heise, E., und  
Becker, D. :  
Über die biologische Individualität menschlicher Tumoren  
Arch. Geschwulstforsch. 41/2 : 177-196 (1973)
- 50.) Tannenbaum, A. u. Silverstone, H. :  
Cancer, 1,305 (1957)
- 51.) Warwick, G.P. :  
Effect of the Cell Cycle on Carcinogenesis  
Federation Proceedings Vol. 30 No.6 : 1760-1765 (1971)

52.) Weidel, W. :

Virus und Molekularbiologie (Eine elementare Einführung)  
Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1964  
2. erweiterte Aufl.

53.) Wiesmann, E. :

Medizinische Mikrobiologie (Ein kurzgefaßtes Lehrbuch)  
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1971  
2. überarb. und erw. Aufl.

54.) Wunderlich, V. :

Mechanismus der chemischen Kanzerogenese :  
Fortschritte und Probleme  
Arch. Geschwulstforsch. 38/3-4 : 310-326 (1971)

55.) Wunderlich, V. :

Tagungsbericht "Modern Aspects of Chemical  
Carcinogenesis"  
FEBS Advanced Course, London 19-21 April 1972  
Arch. Geschwulstforsch. 41/1 : 60-64 (1973)

56.) Zimmermann, F.K. :

Genetic Aspects of Carcinogenesis  
Biochemical Pharmacology, Vol. 20 : 985-995  
Pergamon Press 1971

Mein besonderer Dank gilt Herrn Doz. Dr. F.A.POPP  
für die Übernahme des Referates und die freundliche  
Unterstützung und Anleitung bei der Bearbeitung des  
Themas.

Ich danke Herrn Dr.Schulze für die Übernahme des  
Correferates.

Lebenslauf :

|                      |                                                                                        |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 7.8.1945             | in Höchst/Nidder Kreis Büdingen<br>geboren;                                            |
| 1.4.1946             | Umszug der Eltern nach Kassel;                                                         |
| 1.4.1952             | Volksschule Wolfsanger;                                                                |
| 10.4.1956            | nach bestandener Aufnahmeprüfung<br>Schüler der Goetheschule -<br>Gymnasium in Kassel; |
| 14.2.1966            | Abitur an der Goetheschule -<br>Gymnasium in Kassel;                                   |
| 1.4.1966 - 31.3.1968 | Dienstzeit bei der Bundeswehr;                                                         |
| 1.4.1968 - 31.3.1969 | Student der Naturwissenschaften<br>an der Philipps-Universität<br>in Marburg;          |
| 1.4.1969 - 15.7.1969 | Student der Volkswirtschaft<br>an der Philipps-Universität<br>in Marburg;              |
| seit 15.10.1969      | Studium der Humanmedizin an<br>der Philipps-Universität in<br>Marburg;                 |
| 2.10.1970            | naturwissenschaftliche Vorprüfung<br>bestanden;                                        |
| 29.3.1972            | ärztliche Vorprüfung bestanden;                                                        |
| 3.7.1975             | Medizinisches Staatsexamen<br>an der Philipps-Universität in<br>Marburg bestanden.     |

Marburg, den .....

*Joachim Kramer*

Meine akademischen Lehrer waren folgende Herren  
Professoren und Dozenten in alphabetischer Reihenfolge :

|             |              |
|-------------|--------------|
| Amon        | Kleinsasser  |
| Arndt       | Koecke       |
| Braasch     | Kuni         |
| Buchholz    | Lange        |
| Buchelt     | Linneweh     |
| Daumie      | Mannheim     |
| Dehn  ick e | Martini      |
| Dimmroth    | Nultsch      |
| Dittrich    | Petry        |
| Dölle       | Pots         |
| Engelhard   | Reim         |
| Exner       | Rodeck       |
| Friedrich   | Rohen        |
| Ganz        | Schaumlöffel |
| Golenhofen  | Schiff       |
| Haberich    | Schleyer     |
| Hamelmann   | Schmid       |
| Hamm        | Schneider    |
| Hardewig    | Seidel       |
| Hensel      | Siegert      |
| Hildebrandt | Solcher      |
| Hort        | Straub       |
| Jacob       | Thoenes      |
| Joseph      | Uhlarik      |
| Kaffarnik   | Walcher      |
| Karlsson    | Wehrmeyer    |
| Keil        | Wolter       |
| Klaus       | Willenbockel |



